

#2

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

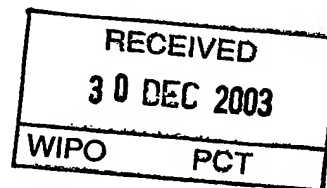
06.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 8月 1日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-285316
[ST. 10/C]: [JP2003-285316]



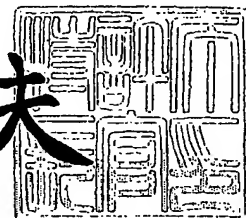
出 願 人
Applicant(s): 日産化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月12日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



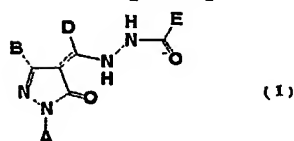
【書類名】 特許願
【整理番号】 4558000
【提出日】 平成15年 8月 1日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D231/02
【発明者】
 【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質
 科学研究所内
 【氏名】 宮地 克明
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 石綿 紀久
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業株式会社
 生物科学研究所内
 【氏名】 中村 隆典
【特許出願人】
 【識別番号】 000003986
 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社
 【代表者】 藤本 修一郎
 【電話番号】 047-465-1120
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2002-296468
 【出願日】 平成14年10月 9日
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-278811
 【出願日】 平成15年 7月24日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005212
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



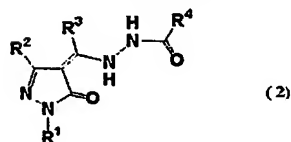
(1)

【式中、Aは、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、Bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、NG¹G²（式中、G¹及びG²はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。））、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNG³（G³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

式 (2)

【化 2】



(2)

【式中、R¹は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R⁴はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基又はNR⁵R⁶（式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。】で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

R⁴が、水酸基で置換されたC₂₋₁₄アリール基である請求項 2 記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

R^4 が、 NR^5R^6 （式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）で置換された C_{2-14} アリール基である請求項2記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

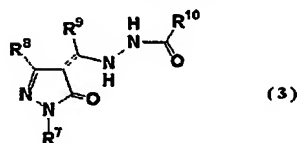
【請求項5】

R^4 が、ニトロ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項2記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項6】

式(3)

【化3】



〔式中、 R^7 は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{10} は C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} （ R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。〕で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】

R^{10} が、カルボキシ基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】

R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} （ R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項9】

R^{10} が、スルホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項10】

R^{10} が、ホスホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項6記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 11】

R^{10} が、テトラゾール基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 12】

R^{10} が、カルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

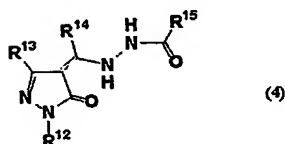
【請求項 13】

R^{10} が、スルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 6 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 14】

式 (4)

【化 4】



[式中、 R^{12} は、 C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、 R^{13} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{2-14} アリール基を意味し、 R^{15} は C_{2-14} アリール基（該 C_{2-14} アリール基は、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基並びにカルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及び $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} （ R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は 0、1、2 又は 3 を意味する。）から選ばれる置換基で置換されている。）を意味する。] で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 15】

R^{15} が、水酸基及びカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 16】

R^{15} が、アミノ基及びカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 17】

R^{15} が、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である請求項 14 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 18】

請求項 1 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 19】

請求項 2 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 20】

請求項 3 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 21】

請求項 4 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 22】

請求項 5 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 23】

請求項 6 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 24】

請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 25】

請求項 8 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 26】

請求項 9 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 27】

請求項 10 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 28】

請求項 11 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 29】

請求項 12 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 30】

請求項 13 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 31】

請求項 14 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 32】

請求項 15 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 33】

請求項 16 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 34】

請求項 17 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 35】

請求項 18、請求項 19、請求項 20、請求項 21、請求項 22、請求項 23、請求項 24、請求項 25、請求項 26、請求項 27、請求項 28、請求項 29、請求項 30、請求項 31、請求項 32、請求項 33 又は請求項 34 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【請求項 36】

請求項 18、請求項 19、請求項 20、請求項 21、請求項 22、請求項 23、請求項 24、請求項 25、請求項 26、請求項 27、請求項 28、請求項 29、請求項 30、請求項 31、請求項 32、請求項 33 又は請求項 34 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロン化合物及びトロンボポエチンレセプター活性化剤

【技術分野】

【0001】

本発明はトロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を有することによりトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものである。具体的には例えば造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多作用を示しうる化合物あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、抗動脈硬化作用を示しうる化合物を構成成分とする医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

トロンボポエチンは332個のアミノ酸からなるサイトカインであり、レセプターを介して造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。また最近では、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することが報告され、血管新生療法や抗動脈硬化、心血管イベント抑制などが期待されている。（例えば、非特許文献1、非特許文献2及び非特許文献3参照。）。

【0003】

現在までにトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を調節する生理活性物質としては、トロンボポエチンそのもののほか、トロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドが知られている。（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3及び特許文献4参照。）。

【0004】

ペプチド誘導体ではない低分子化合物でトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を促進する化合物の探索も試みられており、トロンボポエチンレセプターに親和性のある低分子化合物の報告がなされている（例えば、特許文献5～特許文献22参照。）。

- 1) 北陸製薬より出願されている1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体（特許文献5、6）
 - 2) 塩野義製薬より出願されている特許の国際公開公報（特許文献7～10）
 - 3) スミスクライン ビーチャム (Smithkline Beecham Corp) より出願されている特許の国際公開公報（特許文献11～19）
 - 4) 鳥居薬品より出願されている国内公報（特許文献20）
 - 5) Roche Diagnostics GmbH より出願されている国際公開公報（特許文献21）
 - 6) 山之内製薬より出願されている国際公開公報（特許文献22）
- 又、ピラゾロン化合物については、いくつかの報告例が知られている（例えば特許文献1～4及び非特許文献4～13。）。

【0005】

- 【特許文献1】 特開平10-72492号公報
- 【特許文献2】 国際公開第96/40750号パンフレット
- 【特許文献3】 国際公開第96/40189号パンフレット
- 【特許文献4】 国際公開第98/25965号パンフレット
- 【特許文献5】 特開平11-1477号公報
- 【特許文献6】 特開平11-152276号公報
- 【特許文献7】 国際公開第01/07423号パンフレット
- 【特許文献8】 国際公開第01/53267号パンフレット
- 【特許文献9】 国際公開第02/059099号パンフレット
- 【特許文献10】 国際公開第02/059100号パンフレット
- 【特許文献11】 国際公開第00/35446号パンフレット
- 【特許文献12】 国際公開第00/66112号パンフレット
- 【特許文献13】 国際公開第01/34585号パンフレット

- 【特許文献 14】 国際公開第01/17349号パンフレット
- 【特許文献 15】 国際公開第01/39773号パンフレット
- 【特許文献 16】 国際公開第01/21180号パンフレット
- 【特許文献 17】 国際公開第01/89457号パンフレット
- 【特許文献 18】 国際公開第02/49413号パンフレット
- 【特許文献 19】 国際公開第02/085343号パンフレット
- 【特許文献 20】 特開2001-97948号公報
- 【特許文献 21】 国際公開第99/11262号パンフレット
- 【特許文献 22】 国際公開第02/06275号パンフレット
- 【非特許文献 1】 Microvasc. Res., 1999 :58, p. 108-113
- 【非特許文献 2】 Circ. Res., 1999:84, p. 785-796
- 【非特許文献 3】 Blood 2001:98, p. 71a
- 【非特許文献 4】 Huaxue Xuebao(2001), 59(9) p. 1495-1501
- 【非特許文献 5】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2000), 30(7) p. 1265-1271
- 【非特許文献 6】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2002), 32(4) p. 739-751
- 【非特許文献 7】 Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2002), 32(5) p. 903-912
- 【非特許文献 8】 Jiegou Huaxue (2002), 21(5) p. 553-556
- 【非特許文献 9】 Polyhedron(1997), 16(11) p. 1825-29
- 【非特許文献 10】 Arzneimittel-Forsch(1969), 19(10) p. 1721-3
- 【非特許文献 11】 Structural Chemistry(1999), 10(2), 105-119
- 【非特許文献 12】 Chemical Sciences(1996), 51(9), 1240-1244
- 【非特許文献 13】 Chemical Sciences(1997), 52(2), 237-242

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

トロンボポエチンやトロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドは、消化管で容易に分解されてしまう可能性が高く、通常、経口投与は困難であり、トロンボポエチンそのものには抗トロンボポエチン抗体の出現が報告されている。

【0007】

又、ペプチド誘導体ではない低分子化合物は、経口投与が可能である可能性が高いものの、未だ実用可能な薬剤が上市されるに至っていない。

【0008】

そのため、優れたトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有し、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬となり、且つ経口投与も可能な低分子化合物が望まれていた。具体的には例えば造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多剤、あるいは他の血球系細胞増多剤となりうる低分子化合物、あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、動脈硬化を予防・治療する薬剤となりうる低分子化合物が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らはトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する低分子化合物を見出すべく、鋭意検討したところ本発明化合物に、高い親和性及びアゴニスト作用を有することを見出し、これにより巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進しきわめて高い血小板増多作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

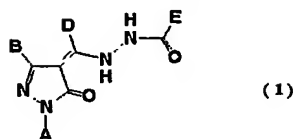
【0010】

即ち、本発明は式(1)

式(1)

【0011】

【化5】



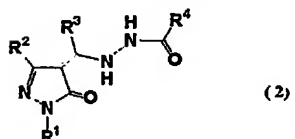
(1)

【0012】

〔式中、Aは、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、Bは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子、NG¹G²（式中、G¹及びG²はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。））、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNG³（G³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。〕で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(2)

【0013】

【化6】



(2)

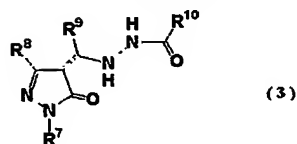
【0014】

〔式中、R¹は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R³は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R⁴はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、ニトロ基又はNR⁵R⁶（式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。〕で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するも

のであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(3)

【0015】

【化7】

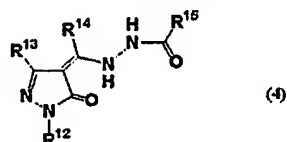


【0016】

[式中、R⁷ は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R⁸ は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R⁹ は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R¹⁰ はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又はX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はN、R¹¹（R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）で任意に置換されている。）を意味する。]で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものであり、又、式(4)

【0017】

【化8】



【0018】

[式中、R¹² は、C₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されていてもよい。）を意味し、R¹³ は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R¹⁴ は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換さ

れたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、R^{1 5}はC₂₋₁₄アリール基（該C₂₋₁₄アリール基は、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基並びにカルボキシル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、テトラゾール基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基及びX(CYZ)_nCO₂H（式中、XはCH₂、O、S又はNR^{1 6}（R^{1 6}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ホルミル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。）から選ばれる置換基で置換されている。）を意味する。］で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、またトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものである。

【0019】

尚、国際公開第99/11262号パンフレット（特許文献21）、国際公開第01/34585号パンフレット（特許文献13）及び国際公開第02/49413号パンフレット（特許文献18）には、血小板増多作用を有するピラゾロン化合物についての記載がなされているが、本願発明のピラゾロン化合物についての具体的な記載はなされておらず、又、本願発明化合物は、国際公開第99/11262号パンフレット（特許文献21）、国際公開第01/34585号パンフレット（特許文献13）及び国際公開第02/49413号パンフレット（特許文献18）の記載からは予測できない高い活性を示した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0021】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを「o」はオルトを「m」はメタを「p」はパラを意味し、「Ph」はフェニル、「Py」はピリジル、「Naphthyl」はナフチル、「Me」はメチル、「Et」はエチル、「Pr」はプロピル、「Bu」はブチルを意味する。

【0022】

まず、置換基A、B、D、E、G¹、G²、G³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵及びR¹⁶の各置換基における語句について説明する。

【0023】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0024】

C₁₋₃アルキル基としては、直鎖、分枝又はC₃シクロアルキル基を含んでいてもよく、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル及びc-プロピル等が挙げられ、C₁₋₆アルキル基としては、直鎖、分枝又はC₃₋₆シクロアルキル基を含んでいてもよく、上記に加え、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-

n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

【0025】

C₂₋₁₄アリール基としては、環構成原子としてヘテロ原子を含まないC₆₋₁₄アリール基及びC₂₋₉芳香族系複素環基が含まれるが、C₂₋₉芳香族系複素環基には、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が1～3原子単独もしくは組み合わせて含むことができる5～7員環までのC₂₋₆単環式複素環基及び構成原子数が8～10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基が含まれる。

【0026】

ヘテロ原子を含まないC₆₋₁₄アリール基としては、フェニル基、1-インデニル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-インデニル基、5-インデニル基、6-インデニル基、7-インデニル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、1-テトラヒドロナフチル基、2-テトラヒドロナフチル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、o-ビフェニリル基、m-ビフェニリル基、p-ビフェニリル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基、3-フェナントリル基、4-フェナントリル基及び9-フェナントリル基等が挙げられる。

【0027】

5～7員環までのC₂₋₆単環式複素環基としては、2-チエニル基、3-チエニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピラニル基、3-ピラニル基、4-ピラニル基、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-1,3,4-オキサジアゾリル基、2-1,3,4-チアジアゾリル基、3-1,2,4-オキサジアゾリル基、5-1,2,4-オキサジアゾリル基、3-1,2,4-チアジアゾリル基、5-1,2,4-チアジアゾリル基、3-1,2,5-オキサジアゾリル基及び3-1,2,5-チアジアゾリル基等が挙げられる。

【0028】

構成原子数が8～10までのC₅₋₉縮合二環式複素環基としては、2-ベンゾフラニル基、3-ベンゾフラニル基、4-ベンゾフラニル基、5-ベンゾフラニル基、6-ベンゾフラニル基、7-ベンゾフラニル基、1-イソベンゾフラニル基、4-イソベンゾフラニル基、5-イソベンゾフラニル基、2-ベンゾチエニル基、3-ベンゾチエニル基、4-ベンゾチエニル基、5-ベンゾチエニル基、6-ベンゾチエニル基、7-ベンゾチエニル基、1-イソベンゾチエニル基、4-イソベンゾチエニル基、5-イソベンゾチエニル基、2-クロメニル基、3-クロメニル基、4-クロメニル基、5-クロメニル基、6-クロメニル基、7-クロメニル基、8-クロメニル基、1-インドリジニル基、2-インドリジニル基、3-インドリジニル基、5-インドリジニル基、6-インドリジニル基、7-インドリジニル基、8-インドリジニル基、1-イソインドリル基、2-イソインドリ

ル基、4-イソインドリル基、5-イソインドリル基、1-インドリル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、6-インドリル基、7-インドリル基、1-インダゾリル基、2-インダゾリル基、3-インダゾリル基、4-インダゾリル基、5-インダゾリル基、6-インダゾリル基、7-インダゾリル基、1-プリニル基、2-プリニル基、3-プリニル基、6-プリニル基、7-プリニル基、8-プリニル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基、1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基、1-フタラジニル基、5-フタラジニル基、6-フタラジニル基、1-2、7-ナフチリジニル基、3-2、7-ナフチリジニル基、4-2、7-ナフチリジニル基、1-2、6-ナフチリジニル基、3-2、6-ナフチリジニル基、4-2、6-ナフチリジニル基、2-1、8-ナフチリジニル基、3-1、8-ナフチリジニル基、4-1、8-ナフチリジニル基、2-1、7-ナフチリジニル基、3-1、7-ナフチリジニル基、4-1、7-ナフチリジニル基、5-1、7-ナフチリジニル基、6-1、7-ナフチリジニル基、8-1、7-ナフチリジニル基、2-1、6-ナフチリジニル基、3-1、6-ナフチリジニル基、4-1、6-ナフチリジニル基、5-1、6-ナフチリジニル基、7-1、6-ナフチリジニル基、8-1、6-ナフチリジニル基、2-1、5-ナフチリジニル基、3-1、5-ナフチリジニル基、4-1、5-ナフチリジニル基、6-1、5-ナフチリジニル基、7-1、5-ナフチリジニル基、8-1、5-ナフチリジニル基、2-キノキサリニル基、5-キノキサリニル基、6-キノキサリニル基、2-キナゾリニル基、4-キナゾリニル基、5-キナゾリニル基、6-キナゾリニル基、7-キナゾリニル基、8-キナゾリニル基、3-シンノリニル基、4-シンノリニル基、5-シンノリニル基、6-シンノリニル基、7-シンノリニル基、8-シンノリニル基、2-プテリジニル基、4-プテリジニル基、6-プテリジニル基及び7-プテリジニル基等が挙げられる。

【0029】

フッ素原子で置換されたC₁-₃アルキル基としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

【0030】

C₁-₆アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、1-メチル-n-ブチルカルボニル、2-メチル-n-ブチルカルボニル、3-メチル-n-ブチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-n-プロピルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、1-メチル-n-ペンチルカルボニル、2-メチル-n-ペンチルカルボニル、3-メチル-n-ペンチルカルボニル、4-メチル-n-ペンチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1-エチル-n-ブチルカルボニル、2-エチル-n-ブチルカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニル及び1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニル等が挙げられる。

【0031】

C₁-₆アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル

ル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-*n*-ペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-*n*-ブトキシカルボニル、1-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、2-エチル-*n*-ブトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-*n*-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-*n*-プロポキシカルボニル及び1-エチル-2-メチル-*n*-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0032】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で任意に置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0033】

置換基： C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、 C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された水酸基及び C_{1-6} アルキルカルボニル基。

【0034】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で任意に置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基）が挙げられる。

【0035】

置換基： C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、 C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された水酸基及び C_{1-6} アルキルカルボニル基。

【0036】

置換基A、 R^1 、 R^7 及び R^{12} の更に特に好ましい具体例としては、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3-*t*-ブチルフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3,4-ジトリフルオロメチルフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジヨードフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、 α -ナフチル基及び β -ナフチル基などが挙げられる。

【0037】

置換基B、 R^2 、 R^8 及び R^{13} の好ましい具体例としては、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、トリフルオロメチル基及びフェニル基が挙げられ、特に好ましい例としてはメチル基、エチル基及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

【0038】

置換基D、 R^3 、 R^9 及び R^{14} の好ましい具体例としては、水素、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*c*-プロピル基及びフェニル基が挙げられ、特に好ましい例としては水素、メチル基及びエチル基が挙げられる。

【0039】

置換基 R^4 の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジニル基（2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0040】

置換基：水酸基、アミノ基及びニトロ基。

【0041】

置換基 R^4 の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジニル基（2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基）が挙げられる。

【0042】

置換基：水酸基、アミノ基及びニトロ基。

【0043】

置換基 R^{10} の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジニル基（2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソキノリル基（1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基）が挙げられる。

【0044】

置換基：カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 CH_2CO_2H 、 OCH_2CO_2H 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 及びテトラゾール基。

【0045】

置換基 R^{10} の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）及びピリジニル基（2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基）が挙げられる。

【0046】

置換基：カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシスルホアミド基、 CH_2CO_2H 、 OCH_2CO_2H 、 $NHCH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 及びテトラゾール基。

【0047】

置換基 R^{15} の好ましい具体例としては、水酸基及びアミノ基から選ばれる置換基並びに下記に記載の置換基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基）、ピリダジニル基（3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基）、ピリジニル基（2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基）、キノリル基（2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基）及びイソ

キノリル基 (1-イソキノリル基、3-イソキノリル基、4-イソキノリル基、5-イソキノリル基、6-イソキノリル基、7-イソキノリル基、8-イソキノリル基) が挙げられる。

【0048】

置換基: カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0049】

置換基 R^{1-5} の特に好ましい具体例としては、水酸基及びアミノ基から選ばれる置換基並びに下記に記載の置換基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基、チエニル基 (2-チエニル基、3-チエニル基)、フリル基 (2-フリル基、3-フリル基)、ピリダジニル基 (3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基) 及びピリジル基 (2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基) が挙げられる。

【0050】

置換基: カルボキシ基、スルホン酸基、ホスホン酸基、カルボアミド基、スルホアミド基、ヒドロキシカルボアミド基、ヒドロキシルホアミド基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 及びテトラゾール基。

【0051】

本発明の、トロンボポエチンレセプター活性化剤、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬及び血小板増多剤に用いる好ましい化合物としては、以下に示すものが挙げられる。

【0052】

1) R^4 が、水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0053】

2) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で置換された C_{2-14} アリール基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0054】

3) R^4 が、水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0055】

4) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で置換されたフェニル基又はピリジル基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0056】

5) R^4 が、水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0057】

6) R^4 が、 NR^5R^6 (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式 (2) で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0058】

7) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0059】

8) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0060】

9) R^{10} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{11} (R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0061】

10) R^{10} がカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0062】

11) R^{10} がカルボキシル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0063】

12) R^{10} がカルボキシル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0064】

13) R^{10} がスルホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0065】

14) R^{10} がスルホン酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0066】

15) R^{10} がスルホン酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0067】

16) R^{10} がホスホン酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0068】

17) R^{10} がホスホン酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表

されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0069】

18) R^{10} がホスホン酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0070】

19) R^{10} がカルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0071】

20) R^{10} がカルボアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0072】

21) R^{10} がカルボアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0073】

22) R^{10} がスルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0074】

23) R^{10} がスルホアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0075】

24) R^{10} がスルホアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0076】

25) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0077】

26) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0078】

27) R^{10} がヒドロキシカルボアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0079】

28) R^{10} がヒドロキシルホアミド基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0080】

29) R^{10} がヒドロキシルホアミド基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0081】

30) R^{10} がヒドロキシスルホアミド基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0082】

31) R^{10} がテトラゾール基で置換された C_{2-14} アリール基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0083】

32) R^{10} がテトラゾール基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0084】

33) R^{10} がテトラゾール基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(3)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0085】

34) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0086】

35) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0087】

36) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0088】

37) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0089】

38) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ

若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0090】

39) R^{15} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^{16} (R^{16} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及びアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0091】

40) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換された C_{2-14} アリール基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0092】

41) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0093】

42) R^{15} が、水酸基、アミノ基、ニトロ基及びハロゲン原子より選ばれる置換基並びにカルボキシル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である式(4)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0094】

43) R^2 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0095】

44) R^2 が C_{1-6} アルキル基である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0096】

45) R^2 が水素である1)、2)、3)、4)、5)又は6)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0097】

46) R^8 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0098】

47) R^8 が C_{1-6} アルキル基である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0099】

48) R^8 が水素である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、

25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)又は33)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0100】

49) R^{13} がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基である34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)又は42)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0101】

50) R^{13} が C_{1-6} アルキル基である34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)又は42)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0102】

51) R^{13} が水素である34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)又は42)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0103】

52) R^3 が水素原子である1)、2)、3)、4)、5)、6)、43)、44)又は45)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0104】

53) R^3 が C_{1-6} アルキル基である1)、2)、3)、4)、5)、6)、43)、44)又は45)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0105】

54) R^9 が水素原子である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)、33)、46)、47)又は48)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0106】

55) R^9 が C_{1-6} アルキル基である7)、8)、9)、10)、11)、12)、13)、14)、15)、16)、17)、18)、19)、20)、21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)、29)、30)、31)、32)、33)、46)、47)又は48)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0107】

56) R^{14} が水素原子である34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)、42)、49)、50)又は51)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0108】

57) R^{14} が C_{1-6} アルキル基である34)、35)、36)、37)、38)、39)、40)、41)、42)、49)、50)又は51)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0109】

58) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である52)又は53)に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0110】

59) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0111】

60) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0112】

61) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0113】

62) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0114】

63) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0115】

64) $R^{1,2}$ が C_{1-6} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0116】

65) $R^{1,2}$ が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0117】

66) $R^{1,2}$ が C_{1-6} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0118】

67) R^1 がハロゲン原子で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0119】

68) R^1 がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0120】

69) R^1 がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0121】

70) R^7 がハロゲン原子で置換された C_{2-14} アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0122】

71) R^7 がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0123】

72) R^7 がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である54)又は55)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0124】

73) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換された C_{2-14} アリール基である56)又は57)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0125】

74) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換されたフェニル基又はピリジル基である56)又は57)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0126】

75) $R^{1,2}$ がハロゲン原子で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である56)又は57)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0127】

76) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である52)又は53)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0128】

77) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である52)又は53)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0129】

78) R^1 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である52)又は53)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0130】

79) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である54)又は55)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0131】

80) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である54)又は55)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0132】

81) R^7 がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である54)又は55)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0133】

82) $R^{1,2}$ がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換された C_{2-14} アリール基である56)又は57)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0134】

83) $R^{1,2}$ がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である56)又は57)に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0135】

84) R^{12} がフッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0136】

85) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0137】

86) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0138】

87) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0139】

88) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0140】

89) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0141】

90) R^7 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0142】

91) R^{12} が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換された C_{2-14} アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0143】

92) R^{12} が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0144】

93) R^{12} が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0145】

94) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0146】

95) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0147】

96) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル

基又はピリダジニル基である 5 2) 又は 5 3) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0148】

9 7) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 5 4) 又は 5 5) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0149】

9 8) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 5 4) 又は 5 5) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0150】

9 9) R^7 が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 5 4) 又は 5 5) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0151】

1 0 0) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 5 6) 又は 5 7) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0152】

1 0 1) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 5 6) 又は 5 7) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0153】

1 0 2) $R^{1,2}$ が $C_1 - 6$ アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 5 6) 又は 5 7) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0154】

1 0 3) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 5 2) 又は 5 3) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0155】

1 0 4) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 5 2) 又は 5 3) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0156】

1 0 5) R^1 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 5 2) 又は 5 3) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0157】

1 0 6) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された $C_2 - 14$ アリール基である 5 4) 又は 5 5) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0158】

1 0 7) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 5 4) 又は 5 5) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0159】

1 0 8) R^7 が $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル

基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0160】

109) $R^{1,2}$ が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換された C_2-14 アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0161】

110) $R^{1,2}$ が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0162】

111) $R^{1,2}$ が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0163】

112) R^1 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された C_2-14 アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0164】

113) R^1 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0165】

114) R^1 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0166】

115) R^7 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された C_2-14 アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0167】

116) R^7 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0168】

117) R^7 が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0169】

118) $R^{1,2}$ が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換された C_2-14 アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0170】

119) $R^{1,2}$ が C_1-6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基又はピリジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラゾロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0171】

120) R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0172】

121) R^1 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された C_{2-14} アリール基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0173】

122) R^1 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0174】

123) R^1 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 52) 又は 53) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0175】

124) R^7 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された C_{2-14} アリール基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0176】

125) R^7 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0177】

126) R^7 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 54) 又は 55) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0178】

127) R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された C_{2-14} アリール基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0179】

128) R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたフェニル基又はピリジル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0180】

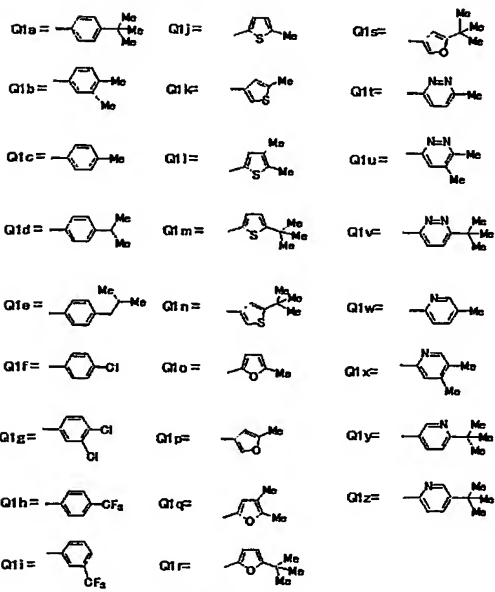
129) R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたチエニル基、フリル基又はピリダジニル基である 56) 又は 57) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0181】

130) R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が以下に示す第1表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第1表における記号は以下の置換基を示す。

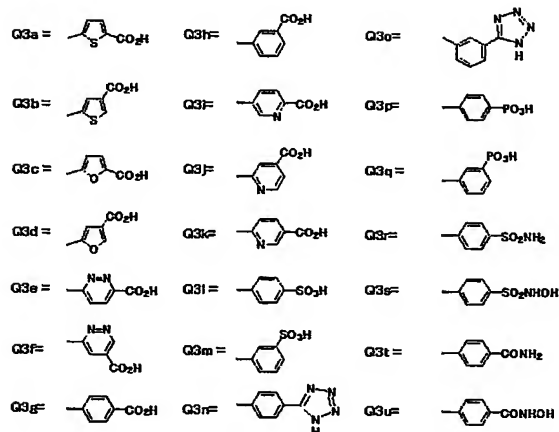
【0182】

【化9】



【0183】

【化10】



【0184】

第1表

番号	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1	Q1a	H	H	Q3a
2	Q1a	H	H	Q3b
3	Q1a	H	H	Q3c
4	Q1a	H	H	Q3d
5	Q1a	H	H	Q3e
6	Q1a	H	H	Q3f
7	Q1a	H	H	Q3g
8	Q1a	H	H	Q3h
9	Q1a	H	H	Q3i
10	Q1a	H	H	Q3j
11	Q1a	H	H	Q3k
12	Q1a	H	H	Q3l
13	Q1a	H	H	Q3m
14	Q1a	H	H	Q3n

15	Q1 a	H	H	Q3 o
16	Q1 a	H	H	Q3 p
17	Q1 a	H	H	Q3 q
18	Q1 a	H	Me	Q3 a
19	Q1 a	H	Me	Q3 b
20	Q1 a	H	Me	Q3 c
21	Q1 a	H	Me	Q3 d
22	Q1 a	H	Me	Q3 e
23	Q1 a	H	Me	Q3 f
24	Q1 a	H	Me	Q3 g
25	Q1 a	H	Me	Q3 h
26	Q1 a	H	Me	Q3 i
27	Q1 a	H	Me	Q3 j
28	Q1 a	H	Me	Q3 k
29	Q1 a	H	Me	Q3 l
30	Q1 a	H	Me	Q3 m
31	Q1 a	H	Me	Q3 n
32	Q1 a	H	Me	Q3 o
33	Q1 a	H	Me	Q3 p
34	Q1 a	H	Me	Q3 q
35	Q1 a	Me	H	Q3 a
36	Q1 a	Me	H	Q3 b
37	Q1 a	Me	H	Q3 c
38	Q1 a	Me	H	Q3 d
39	Q1 a	Me	H	Q3 e
40	Q1 a	Me	H	Q3 f
41	Q1 a	Me	H	Q3 g
42	Q1 a	Me	H	Q3 h
43	Q1 a	Me	H	Q3 i
44	Q1 a	Me	H	Q3 j
45	Q1 a	Me	H	Q3 k
46	Q1 a	Me	H	Q3 l
47	Q1 a	Me	H	Q3 m
48	Q1 a	Me	H	Q3 n
49	Q1 a	Me	H	Q3 o
50	Q1 a	Me	H	Q3 p
51	Q1 a	Me	H	Q3 q
52	Q1 a	Me	Me	Q3 a
53	Q1 a	Me	Me	Q3 b
54	Q1 a	Me	Me	Q3 c
55	Q1 a	Me	Me	Q3 d
56	Q1 a	Me	Me	Q3 e
57	Q1 a	Me	Me	Q3 f
58	Q1 a	Me	Me	Q3 g
59	Q1 a	Me	Me	Q3 h
60	Q1 a	Me	Me	Q3 i
61	Q1 a	Me	Me	Q3 j
62	Q1 a	Me	Me	Q3 k
63	Q1 a	Me	Me	Q3 l
64	Q1 a	Me	Me	Q3 m

65	Q1a	Me	Me	Q3n
66	Q1a	Me	Me	Q3o
67	Q1a	Me	Me	Q3p
68	Q1a	Me	Me	Q3q
69	Q1a	CF3	H	Q3a
70	Q1a	CF3	H	Q3b
71	Q1a	CF3	H	Q3c
72	Q1a	CF3	H	Q3d
73	Q1a	CF3	H	Q3e
74	Q1a	CF3	H	Q3f
75	Q1a	CF3	H	Q3g
76	Q1a	CF3	H	Q3h
77	Q1a	CF3	H	Q3i
78	Q1a	CF3	H	Q3j
79	Q1a	CF3	H	Q3k
80	Q1a	CF3	H	Q3l
81	Q1a	CF3	H	Q3m
82	Q1a	CF3	H	Q3n
83	Q1a	CF3	H	Q3o
84	Q1a	CF3	H	Q3p
85	Q1a	CF3	H	Q3q
86	Q1a	CF3	Me	Q3a
87	Q1a	CF3	Me	Q3b
88	Q1a	CF3	Me	Q3c
89	Q1a	CF3	Me	Q3d
90	Q1a	CF3	Me	Q3e
91	Q1a	CF3	Me	Q3f
92	Q1a	CF3	Me	Q3g
93	Q1a	CF3	Me	Q3h
94	Q1a	CF3	Me	Q3i
95	Q1a	CF3	Me	Q3j
96	Q1a	CF3	Me	Q3k
97	Q1a	CF3	Me	Q3l
98	Q1a	CF3	Me	Q3m
99	Q1a	CF3	Me	Q3n
100	Q1a	CF3	Me	Q3o
101	Q1a	CF3	Me	Q3p
102	Q1a	CF3	Me	Q3q
103	Q1b	H	H	Q3a
104	Q1b	H	H	Q3b
105	Q1b	H	H	Q3c
106	Q1b	H	H	Q3d
107	Q1b	H	H	Q3e
108	Q1b	H	H	Q3f
109	Q1b	H	H	Q3g
110	Q1b	H	H	Q3h
111	Q1b	H	H	Q3i
112	Q1b	H	H	Q3j
113	Q1b	H	H	Q3k
114	Q1b	H	H	Q3l

1 1 5	Q 1 b	H	H	Q 3 m
1 1 6	Q 1 b	H	H	Q 3 n
1 1 7	Q 1 b	H	H	Q 3 o
1 1 8	Q 1 b	H	H	Q 3 p
1 1 9	Q 1 b	H	H	Q 3 q
1 2 0	Q 1 b	H	Me	Q 3 a
1 2 1	Q 1 b	H	Me	Q 3 b
1 2 2	Q 1 b	H	Me	Q 3 c
1 2 3	Q 1 b	H	Me	Q 3 d
1 2 4	Q 1 b	H	Me	Q 3 e
1 2 5	Q 1 b	H	Me	Q 3 f
1 2 6	Q 1 b	H	Me	Q 3 g
1 2 7	Q 1 b	H	Me	Q 3 h
1 2 8	Q 1 b	H	Me	Q 3 i
1 2 9	Q 1 b	H	Me	Q 3 j
1 3 0	Q 1 b	H	Me	Q 3 k
1 3 1	Q 1 b	H	Me	Q 3 l
1 3 2	Q 1 b	H	Me	Q 3 m
1 3 3	Q 1 b	H	Me	Q 3 n
1 3 4	Q 1 b	H	Me	Q 3 o
1 3 5	Q 1 b	H	Me	Q 3 p
1 3 6	Q 1 b	H	Me	Q 3 q
1 3 7	Q 1 b	Me	H	Q 3 a
1 3 8	Q 1 b	Me	H	Q 3 b
1 3 9	Q 1 b	Me	H	Q 3 c
1 4 0	Q 1 b	Me	H	Q 3 d
1 4 1	Q 1 b	Me	H	Q 3 e
1 4 2	Q 1 b	Me	H	Q 3 f
1 4 3	Q 1 b	Me	H	Q 3 g
1 4 4	Q 1 b	Me	H	Q 3 h
1 4 5	Q 1 b	Me	H	Q 3 i
1 4 6	Q 1 b	Me	H	Q 3 j
1 4 7	Q 1 b	Me	H	Q 3 k
1 4 8	Q 1 b	Me	H	Q 3 l
1 4 9	Q 1 b	Me	H	Q 3 m
1 5 0	Q 1 b	Me	H	Q 3 n
1 5 1	Q 1 b	Me	H	Q 3 o
1 5 2	Q 1 b	Me	H	Q 3 p
1 5 3	Q 1 b	Me	H	Q 3 q
1 5 4	Q 1 b	Me	Me	Q 3 a
1 5 5	Q 1 b	Me	Me	Q 3 b
1 5 6	Q 1 b	Me	Me	Q 3 c
1 5 7	Q 1 b	Me	Me	Q 3 d
1 5 8	Q 1 b	Me	Me	Q 3 e
1 5 9	Q 1 b	Me	Me	Q 3 f
1 6 0	Q 1 b	Me	Me	Q 3 g
1 6 1	Q 1 b	Me	Me	Q 3 h
1 6 2	Q 1 b	Me	Me	Q 3 i
1 6 3	Q 1 b	Me	Me	Q 3 j
1 6 4	Q 1 b	Me	Me	Q 3 k

165	Q1b	Me	Me	Q3l
166	Q1b	Me	Me	Q3m
167	Q1b	Me	Me	Q3n
168	Q1b	Me	Me	Q3o
169	Q1b	Me	Me	Q3p
170	Q1b	Me	Me	Q3q
171	Q1b	CF3	H	Q3a
172	Q1b	CF3	H	Q3b
173	Q1b	CF3	H	Q3c
174	Q1b	CF3	H	Q3d
175	Q1b	CF3	H	Q3e
176	Q1b	CF3	H	Q3f
177	Q1b	CF3	H	Q3g
178	Q1b	CF3	H	Q3h
179	Q1b	CF3	H	Q3i
180	Q1b	CF3	H	Q3j
181	Q1b	CF3	H	Q3k
182	Q1b	CF3	H	Q3l
183	Q1b	CF3	H	Q3m
184	Q1b	CF3	H	Q3n
185	Q1b	CF3	H	Q3o
186	Q1b	CF3	H	Q3p
187	Q1b	CF3	H	Q3q
188	Q1b	CF3	Me	Q3a
189	Q1b	CF3	Me	Q3b
190	Q1b	CF3	Me	Q3c
191	Q1b	CF3	Me	Q3d
192	Q1b	CF3	Me	Q3e
193	Q1b	CF3	Me	Q3f
194	Q1b	CF3	Me	Q3g
195	Q1b	CF3	Me	Q3h
196	Q1b	CF3	Me	Q3i
197	Q1b	CF3	Me	Q3j
198	Q1b	CF3	Me	Q3k
199	Q1b	CF3	Me	Q3l
200	Q1b	CF3	Me	Q3m
201	Q1b	CF3	Me	Q3n
202	Q1b	CF3	Me	Q3o
203	Q1b	CF3	Me	Q3p
204	Q1b	CF3	Me	Q3q
205	Q1c	H	H	Q3a
206	Q1c	H	H	Q3b
207	Q1c	H	H	Q3c
208	Q1c	H	H	Q3d
209	Q1c	H	H	Q3e
210	Q1c	H	H	Q3f
211	Q1c	H	H	Q3g
212	Q1c	H	H	Q3h
213	Q1c	H	H	Q3i
214	Q1c	H	H	Q3j

2 1 5	Q 1 c	H	H	Q 3 k
2 1 6	Q 1 c	H	H	Q 3 l
2 1 7	Q 1 c	H	H	Q 3 m
2 1 8	Q 1 c	H	H	Q 3 n
2 1 9	Q 1 c	H	H	Q 3 o
2 2 0	Q 1 c	H	H	Q 3 p
2 2 1	Q 1 c	H	H	Q 3 q
2 2 2	Q 1 c	H	Me	Q 3 a
2 2 3	Q 1 c	H	Me	Q 3 b
2 2 4	Q 1 c	H	Me	Q 3 c
2 2 5	Q 1 c	H	Me	Q 3 d
2 2 6	Q 1 c	H	Me	Q 3 e
2 2 7	Q 1 c	H	Me	Q 3 f
2 2 8	Q 1 c	H	Me	Q 3 g
2 2 9	Q 1 c	H	Me	Q 3 h
2 3 0	Q 1 c	H	Me	Q 3 i
2 3 1	Q 1 c	H	Me	Q 3 j
2 3 2	Q 1 c	H	Me	Q 3 k
2 3 3	Q 1 c	H	Me	Q 3 l
2 3 4	Q 1 c	H	Me	Q 3 m
2 3 5	Q 1 c	H	Me	Q 3 n
2 3 6	Q 1 c	H	Me	Q 3 o
2 3 7	Q 1 c	H	Me	Q 3 p
2 3 8	Q 1 c	H	Me	Q 3 q
2 3 9	Q 1 c	Me	H	Q 3 a
2 4 0	Q 1 c	Me	H	Q 3 b
2 4 1	Q 1 c	Me	H	Q 3 c
2 4 2	Q 1 c	Me	H	Q 3 d
2 4 3	Q 1 c	Me	H	Q 3 e
2 4 4	Q 1 c	Me	H	Q 3 f
2 4 5	Q 1 c	Me	H	Q 3 g
2 4 6	Q 1 c	Me	H	Q 3 h
2 4 7	Q 1 c	Me	H	Q 3 i
2 4 8	Q 1 c	Me	H	Q 3 j
2 4 9	Q 1 c	Me	H	Q 3 k
2 5 0	Q 1 c	Me	H	Q 3 l
2 5 1	Q 1 c	Me	H	Q 3 m
2 5 2	Q 1 c	Me	H	Q 3 n
2 5 3	Q 1 c	Me	H	Q 3 o
2 5 4	Q 1 c	Me	H	Q 3 p
2 5 5	Q 1 c	Me	H	Q 3 q
2 5 6	Q 1 c	Me	Me	Q 3 a
2 5 7	Q 1 c	Me	Me	Q 3 b
2 5 8	Q 1 c	Me	Me	Q 3 c
2 5 9	Q 1 c	Me	Me	Q 3 d
2 6 0	Q 1 c	Me	Me	Q 3 e
2 6 1	Q 1 c	Me	Me	Q 3 f
2 6 2	Q 1 c	Me	Me	Q 3 g
2 6 3	Q 1 c	Me	Me	Q 3 h
2 6 4	Q 1 c	Me	Me	Q 3 i

265	Q1c	Me	Me	Q3j
266	Q1c	Me	Me	Q3k
267	Q1c	Me	Me	Q3l
268	Q1c	Me	Me	Q3m
269	Q1c	Me	Me	Q3n
270	Q1c	Me	Me	Q3o
271	Q1c	Me	Me	Q3p
272	Q1c	Me	Me	Q3q
273	Q1c	CF3	H	Q3a
274	Q1c	CF3	H	Q3b
275	Q1c	CF3	H	Q3c
276	Q1c	CF3	H	Q3d
277	Q1c	CF3	H	Q3e
278	Q1c	CF3	H	Q3f
279	Q1c	CF3	H	Q3g
280	Q1c	CF3	H	Q3h
281	Q1c	CF3	H	Q3i
282	Q1c	CF3	H	Q3j
283	Q1c	CF3	H	Q3k
284	Q1c	CF3	H	Q3l
285	Q1c	CF3	H	Q3m
286	Q1c	CF3	H	Q3n
287	Q1c	CF3	H	Q3o
288	Q1c	CF3	H	Q3p
289	Q1c	CF3	H	Q3q
290	Q1c	CF3	Me	Q3a
291	Q1c	CF3	Me	Q3b
292	Q1c	CF3	Me	Q3c
293	Q1c	CF3	Me	Q3d
294	Q1c	CF3	Me	Q3e
295	Q1c	CF3	Me	Q3f
296	Q1c	CF3	Me	Q3g
297	Q1c	CF3	Me	Q3h
298	Q1c	CF3	Me	Q3i
299	Q1c	CF3	Me	Q3j
300	Q1c	CF3	Me	Q3k
301	Q1c	CF3	Me	Q3l
302	Q1c	CF3	Me	Q3m
303	Q1c	CF3	Me	Q3n
304	Q1c	CF3	Me	Q3o
305	Q1c	CF3	Me	Q3p
306	Q1c	CF3	Me	Q3q
307	Q1d	H	H	Q3a
308	Q1d	H	H	Q3b
309	Q1d	H	H	Q3c
310	Q1d	H	H	Q3d
311	Q1d	H	H	Q3e
312	Q1d	H	H	Q3f
313	Q1d	H	H	Q3g
314	Q1d	H	H	Q3h

3 1 5	Q 1 d	H	H	Q 3 i
3 1 6	Q 1 d	H	H	Q 3 j
3 1 7	Q 1 d	H	H	Q 3 k
3 1 8	Q 1 d	H	H	Q 3 l
3 1 9	Q 1 d	H	H	Q 3 m
3 2 0	Q 1 d	H	H	Q 3 n
3 2 1	Q 1 d	H	H	Q 3 o
3 2 2	Q 1 d	H	H	Q 3 p
3 2 3	Q 1 d	H	H	Q 3 q
3 2 4	Q 1 d	H	Me	Q 3 a
3 2 5	Q 1 d	H	Me	Q 3 b
3 2 6	Q 1 d	H	Me	Q 3 c
3 2 7	Q 1 d	H	Me	Q 3 d
3 2 8	Q 1 d	H	Me	Q 3 e
3 2 9	Q 1 d	H	Me	Q 3 f
3 3 0	Q 1 d	H	Me	Q 3 g
3 3 1	Q 1 d	H	Me	Q 3 h
3 3 2	Q 1 d	H	Me	Q 3 i
3 3 3	Q 1 d	H	Me	Q 3 j
3 3 4	Q 1 d	H	Me	Q 3 k
3 3 5	Q 1 d	H	Me	Q 3 l
3 3 6	Q 1 d	H	Me	Q 3 m
3 3 7	Q 1 d	H	Me	Q 3 n
3 3 8	Q 1 d	H	Me	Q 3 o
3 3 9	Q 1 d	H	Me	Q 3 p
3 4 0	Q 1 d	H	Me	Q 3 q
3 4 1	Q 1 d	Me	H	Q 3 a
3 4 2	Q 1 d	Me	H	Q 3 b
3 4 3	Q 1 d	Me	H	Q 3 c
3 4 4	Q 1 d	Me	H	Q 3 d
3 4 5	Q 1 d	Me	H	Q 3 e
3 4 6	Q 1 d	Me	H	Q 3 f
3 4 7	Q 1 d	Me	H	Q 3 g
3 4 8	Q 1 d	Me	H	Q 3 h
3 4 9	Q 1 d	Me	H	Q 3 i
3 5 0	Q 1 d	Me	H	Q 3 j
3 5 1	Q 1 d	Me	H	Q 3 k
3 5 2	Q 1 d	Me	H	Q 3 l
3 5 3	Q 1 d	Me	H	Q 3 m
3 5 4	Q 1 d	Me	H	Q 3 n
3 5 5	Q 1 d	Me	H	Q 3 o
3 5 6	Q 1 d	Me	H	Q 3 p
3 5 7	Q 1 d	Me	H	Q 3 q
3 5 8	Q 1 d	Me	Me	Q 3 a
3 5 9	Q 1 d	Me	Me	Q 3 b
3 6 0	Q 1 d	Me	Me	Q 3 c
3 6 1	Q 1 d	Me	Me	Q 3 d
3 6 2	Q 1 d	Me	Me	Q 3 e
3 6 3	Q 1 d	Me	Me	Q 3 f
3 6 4	Q 1 d	Me	Me	Q 3 g

3 6 5	Q 1 d	M e	M e	Q 3 h
3 6 6	Q 1 d	M e	M e	Q 3 i
3 6 7	Q 1 d	M e	M e	Q 3 j
3 6 8	Q 1 d	M e	M e	Q 3 k
3 6 9	Q 1 d	M e	M e	Q 3 l
3 7 0	Q 1 d	M e	M e	Q 3 m
3 7 1	Q 1 d	M e	M e	Q 3 n
3 7 2	Q 1 d	M e	M e	Q 3 o
3 7 3	Q 1 d	M e	M e	Q 3 p
3 7 4	Q 1 d	M e	M e	Q 3 q
3 7 5	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 a
3 7 6	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 b
3 7 7	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 c
3 7 8	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 d
3 7 9	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 e
3 8 0	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 f
3 8 1	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 g
3 8 2	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 h
3 8 3	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 i
3 8 4	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 j
3 8 5	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 k
3 8 6	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 l
3 8 7	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 m
3 8 8	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 n
3 8 9	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 o
3 9 0	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 p
3 9 1	Q 1 d	C F 3	H	Q 3 q
3 9 2	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 a
3 9 3	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 b
3 9 4	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 c
3 9 5	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 d
3 9 6	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 e
3 9 7	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 f
3 9 8	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 g
3 9 9	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 h
4 0 0	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 i
4 0 1	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 j
4 0 2	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 k
4 0 3	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 l
4 0 4	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 m
4 0 5	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 n
4 0 6	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 o
4 0 7	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 p
4 0 8	Q 1 d	C F 3	M e	Q 3 q
4 0 9	Q 1 e	H	H	Q 3 a
4 1 0	Q 1 e	H	H	Q 3 b
4 1 1	Q 1 e	H	H	Q 3 c
4 1 2	Q 1 e	H	H	Q 3 d
4 1 3	Q 1 e	H	H	Q 3 e
4 1 4	Q 1 e	H	H	Q 3 f

4 1 5	Q 1 e	H	H	Q 3 g
4 1 6	Q 1 e	H	H	Q 3 h
4 1 7	Q 1 e	H	H	Q 3 i
4 1 8	Q 1 e	H	H	Q 3 j
4 1 9	Q 1 e	H	H	Q 3 k
4 2 0	Q 1 e	H	H	Q 3 l
4 2 1	Q 1 e	H	H	Q 3 m
4 2 2	Q 1 e	H	H	Q 3 n
4 2 3	Q 1 e	H	H	Q 3 o
4 2 4	Q 1 e	H	H	Q 3 p
4 2 5	Q 1 e	H	H	Q 3 q
4 2 6	Q 1 e	H	Me	Q 3 a
4 2 7	Q 1 e	H	Me	Q 3 b
4 2 8	Q 1 e	H	Me	Q 3 c
4 2 9	Q 1 e	H	Me	Q 3 d
4 3 0	Q 1 e	H	Me	Q 3 e
4 3 1	Q 1 e	H	Me	Q 3 f
4 3 2	Q 1 e	H	Me	Q 3 g
4 3 3	Q 1 e	H	Me	Q 3 h
4 3 4	Q 1 e	H	Me	Q 3 i
4 3 5	Q 1 e	H	Me	Q 3 j
4 3 6	Q 1 e	H	Me	Q 3 k
4 3 7	Q 1 e	H	Me	Q 3 l
4 3 8	Q 1 e	H	Me	Q 3 m
4 3 9	Q 1 e	H	Me	Q 3 n
4 4 0	Q 1 e	H	Me	Q 3 o
4 4 1	Q 1 e	H	Me	Q 3 p
4 4 2	Q 1 e	H	Me	Q 3 q
4 4 3	Q 1 e	Me	H	Q 3 a
4 4 4	Q 1 e	Me	H	Q 3 b
4 4 5	Q 1 e	Me	H	Q 3 c
4 4 6	Q 1 e	Me	H	Q 3 d
4 4 7	Q 1 e	Me	H	Q 3 e
4 4 8	Q 1 e	Me	H	Q 3 f
4 4 9	Q 1 e	Me	H	Q 3 g
4 5 0	Q 1 e	Me	H	Q 3 h
4 5 1	Q 1 e	Me	H	Q 3 i
4 5 2	Q 1 e	Me	H	Q 3 j
4 5 3	Q 1 e	Me	H	Q 3 k
4 5 4	Q 1 e	Me	H	Q 3 l
4 5 5	Q 1 e	Me	H	Q 3 m
4 5 6	Q 1 e	Me	H	Q 3 n
4 5 7	Q 1 e	Me	H	Q 3 o
4 5 8	Q 1 e	Me	H	Q 3 p
4 5 9	Q 1 e	Me	H	Q 3 q
4 6 0	Q 1 e	Me	Me	Q 3 a
4 6 1	Q 1 e	Me	Me	Q 3 b
4 6 2	Q 1 e	Me	Me	Q 3 c
4 6 3	Q 1 e	Me	Me	Q 3 d
4 6 4	Q 1 e	Me	Me	Q 3 e

465	Q1e	Me	Me	Q3f
466	Q1e	Me	Me	Q3g
467	Q1e	Me	Me	Q3h
468	Q1e	Me	Me	Q3i
469	Q1e	Me	Me	Q3j
470	Q1e	Me	Me	Q3k
471	Q1e	Me	Me	Q3l
472	Q1e	Me	Me	Q3m
473	Q1e	Me	Me	Q3n
474	Q1e	Me	Me	Q3o
475	Q1e	Me	Me	Q3p
476	Q1e	Me	Me	Q3q
477	Q1e	CF3	H	Q3a
478	Q1e	CF3	H	Q3b
479	Q1e	CF3	H	Q3c
480	Q1e	CF3	H	Q3d
481	Q1e	CF3	H	Q3e
482	Q1e	CF3	H	Q3f
483	Q1e	CF3	H	Q3g
484	Q1e	CF3	H	Q3h
485	Q1e	CF3	H	Q3i
486	Q1e	CF3	H	Q3j
487	Q1e	CF3	H	Q3k
488	Q1e	CF3	H	Q3l
489	Q1e	CF3	H	Q3m
490	Q1e	CF3	H	Q3n
491	Q1e	CF3	H	Q3o
492	Q1e	CF3	H	Q3p
493	Q1e	CF3	H	Q3q
494	Q1e	CF3	Me	Q3a
495	Q1e	CF3	Me	Q3b
496	Q1e	CF3	Me	Q3c
497	Q1e	CF3	Me	Q3d
498	Q1e	CF3	Me	Q3e
499	Q1e	CF3	Me	Q3f
500	Q1e	CF3	Me	Q3g
501	Q1e	CF3	Me	Q3h
502	Q1e	CF3	Me	Q3i
503	Q1e	CF3	Me	Q3j
504	Q1e	CF3	Me	Q3k
505	Q1e	CF3	Me	Q3l
506	Q1e	CF3	Me	Q3m
507	Q1e	CF3	Me	Q3n
508	Q1e	CF3	Me	Q3o
509	Q1e	CF3	Me	Q3p
510	Q1e	CF3	Me	Q3q
511	Q1f	H	H	Q3a
512	Q1f	H	H	Q3b
513	Q1f	H	H	Q3c
514	Q1f	H	H	Q3d

515	Q1 f	H	H	Q3 e
516	Q1 f	H	H	Q3 f
517	Q1 f	H	H	Q3 g
518	Q1 f	H	H	Q3 h
519	Q1 f	H	H	Q3 i
520	Q1 f	H	H	Q3 j
521	Q1 f	H	H	Q3 k
522	Q1 f	H	H	Q3 l
523	Q1 f	H	H	Q3 m
524	Q1 f	H	H	Q3 n
525	Q1 f	H	H	Q3 o
526	Q1 f	H	H	Q3 p
527	Q1 f	H	H	Q3 q
528	Q1 f	H	Me	Q3 a
529	Q1 f	H	Me	Q3 b
530	Q1 f	H	Me	Q3 c
531	Q1 f	H	Me	Q3 d
532	Q1 f	H	Me	Q3 e
533	Q1 f	H	Me	Q3 f
534	Q1 f	H	Me	Q3 g
535	Q1 f	H	Me	Q3 h
536	Q1 f	H	Me	Q3 i
537	Q1 f	H	Me	Q3 j
538	Q1 f	H	Me	Q3 k
539	Q1 f	H	Me	Q3 l
540	Q1 f	H	Me	Q3 m
541	Q1 f	H	Me	Q3 n
542	Q1 f	H	Me	Q3 o
543	Q1 f	H	Me	Q3 p
544	Q1 f	H	Me	Q3 q
545	Q1 f	Me	H	Q3 a
546	Q1 f	Me	H	Q3 b
547	Q1 f	Me	H	Q3 c
548	Q1 f	Me	H	Q3 d
549	Q1 f	Me	H	Q3 e
550	Q1 f	Me	H	Q3 f
551	Q1 f	Me	H	Q3 g
552	Q1 f	Me	H	Q3 h
553	Q1 f	Me	H	Q3 i
554	Q1 f	Me	H	Q3 j
555	Q1 f	Me	H	Q3 k
556	Q1 f	Me	H	Q3 l
557	Q1 f	Me	H	Q3 m
558	Q1 f	Me	H	Q3 n
559	Q1 f	Me	H	Q3 o
560	Q1 f	Me	H	Q3 p
561	Q1 f	Me	H	Q3 q
562	Q1 f	Me	Me	Q3 a
563	Q1 f	Me	Me	Q3 b
564	Q1 f	Me	Me	Q3 c

565	Q1 f	Me	Me	Q3 d
566	Q1 f	Me	Me	Q3 e
567	Q1 f	Me	Me	Q3 f
568	Q1 f	Me	Me	Q3 g
569	Q1 f	Me	Me	Q3 h
570	Q1 f	Me	Me	Q3 i
571	Q1 f	Me	Me	Q3 j
572	Q1 f	Me	Me	Q3 k
573	Q1 f	Me	Me	Q3 l
574	Q1 f	Me	Me	Q3 m
575	Q1 f	Me	Me	Q3 n
576	Q1 f	Me	Me	Q3 o
577	Q1 f	Me	Me	Q3 p
578	Q1 f	Me	Me	Q3 q
579	Q1 f	CF3	H	Q3 a
580	Q1 f	CF3	H	Q3 b
581	Q1 f	CF3	H	Q3 c
582	Q1 f	CF3	H	Q3 d
583	Q1 f	CF3	H	Q3 e
584	Q1 f	CF3	H	Q3 f
585	Q1 f	CF3	H	Q3 g
586	Q1 f	CF3	H	Q3 h
587	Q1 f	CF3	H	Q3 i
588	Q1 f	CF3	H	Q3 j
589	Q1 f	CF3	H	Q3 k
590	Q1 f	CF3	H	Q3 l
591	Q1 f	CF3	H	Q3 m
592	Q1 f	CF3	H	Q3 n
593	Q1 f	CF3	H	Q3 o
594	Q1 f	CF3	H	Q3 p
595	Q1 f	CF3	H	Q3 q
596	Q1 f	CF3	Me	Q3 a
597	Q1 f	CF3	Me	Q3 b
598	Q1 f	CF3	Me	Q3 c
599	Q1 f	CF3	Me	Q3 d
600	Q1 f	CF3	Me	Q3 e
601	Q1 f	CF3	Me	Q3 f
602	Q1 f	CF3	Me	Q3 g
603	Q1 f	CF3	Me	Q3 h
604	Q1 f	CF3	Me	Q3 i
605	Q1 f	CF3	Me	Q3 j
606	Q1 f	CF3	Me	Q3 k
607	Q1 f	CF3	Me	Q3 l
608	Q1 f	CF3	Me	Q3 m
609	Q1 f	CF3	Me	Q3 n
610	Q1 f	CF3	Me	Q3 o
611	Q1 f	CF3	Me	Q3 p
612	Q1 f	CF3	Me	Q3 q
613	Q1 g	H	H	Q3 a
614	Q1 g	H	H	Q3 b

615	Q1 g	H	H	Q3 c
616	Q1 g	H	H	Q3 d
617	Q1 g	H	H	Q3 e
618	Q1 g	H	H	Q3 f
619	Q1 g	H	H	Q3 g
620	Q1 g	H	H	Q3 h
621	Q1 g	H	H	Q3 i
622	Q1 g	H	H	Q3 j
623	Q1 g	H	H	Q3 k
624	Q1 g	H	H	Q3 l
625	Q1 g	H	H	Q3 m
626	Q1 g	H	H	Q3 n
627	Q1 g	H	H	Q3 o
628	Q1 g	H	H	Q3 p
629	Q1 g	H	H	Q3 q
630	Q1 g	H	Me	Q3 a
631	Q1 g	H	Me	Q3 b
632	Q1 g	H	Me	Q3 c
633	Q1 g	H	Me	Q3 d
634	Q1 g	H	Me	Q3 e
635	Q1 g	H	Me	Q3 f
636	Q1 g	H	Me	Q3 g
637	Q1 g	H	Me	Q3 h
638	Q1 g	H	Me	Q3 i
639	Q1 g	H	Me	Q3 j
640	Q1 g	H	Me	Q3 k
641	Q1 g	H	Me	Q3 l
642	Q1 g	H	Me	Q3 m
643	Q1 g	H	Me	Q3 n
644	Q1 g	H	Me	Q3 o
645	Q1 g	H	Me	Q3 p
646	Q1 g	H	Me	Q3 q
647	Q1 g	Me	H	Q3 a
648	Q1 g	Me	H	Q3 b
649	Q1 g	Me	H	Q3 c
650	Q1 g	Me	H	Q3 d
651	Q1 g	Me	H	Q3 e
652	Q1 g	Me	H	Q3 f
653	Q1 g	Me	H	Q3 g
654	Q1 g	Me	H	Q3 h
655	Q1 g	Me	H	Q3 i
656	Q1 g	Me	H	Q3 j
657	Q1 g	Me	H	Q3 k
658	Q1 g	Me	H	Q3 l
659	Q1 g	Me	H	Q3 m
660	Q1 g	Me	H	Q3 n
661	Q1 g	Me	H	Q3 o
662	Q1 g	Me	H	Q3 p
663	Q1 g	Me	H	Q3 q
664	Q1 g	Me	Me	Q3 a

6 6 5	Q 1 g	Me	Me	Q 3 b
6 6 6	Q 1 g	Me	Me	Q 3 c
6 6 7	Q 1 g	Me	Me	Q 3 d
6 6 8	Q 1 g	Me	Me	Q 3 e
6 6 9	Q 1 g	Me	Me	Q 3 f
6 7 0	Q 1 g	Me	Me	Q 3 g
6 7 1	Q 1 g	Me	Me	Q 3 h
6 7 2	Q 1 g	Me	Me	Q 3 i
6 7 3	Q 1 g	Me	Me	Q 3 j
6 7 4	Q 1 g	Me	Me	Q 3 k
6 7 5	Q 1 g	Me	Me	Q 3 l
6 7 6	Q 1 g	Me	Me	Q 3 m
6 7 7	Q 1 g	Me	Me	Q 3 n
6 7 8	Q 1 g	Me	Me	Q 3 o
6 7 9	Q 1 g	Me	Me	Q 3 p
6 8 0	Q 1 g	Me	Me	Q 3 q
6 8 1	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 a
6 8 2	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 b
6 8 3	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 c
6 8 4	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 d
6 8 5	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 e
6 8 6	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 f
6 8 7	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 g
6 8 8	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 h
6 8 9	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 i
6 9 0	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 j
6 9 1	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 k
6 9 2	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 l
6 9 3	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 m
6 9 4	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 n
6 9 5	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 o
6 9 6	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 p
6 9 7	Q 1 g	CF 3	H	Q 3 q
6 9 8	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 a
6 9 9	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 b
7 0 0	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 c
7 0 1	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 d
7 0 2	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 e
7 0 3	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 f
7 0 4	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 g
7 0 5	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 h
7 0 6	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 i
7 0 7	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 j
7 0 8	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 k
7 0 9	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 l
7 1 0	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 m
7 1 1	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 n
7 1 2	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 o
7 1 3	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 p
7 1 4	Q 1 g	CF 3	Me	Q 3 q

715	Q1h	H	H	Q3a
716	Q1h	H	H	Q3b
717	Q1h	H	H	Q3c
718	Q1h	H	H	Q3d
719	Q1h	H	H	Q3e
720	Q1h	H	H	Q3f
721	Q1h	H	H	Q3g
722	Q1h	H	H	Q3h
723	Q1h	H	H	Q3i
724	Q1h	H	H	Q3j
725	Q1h	H	H	Q3k
726	Q1h	H	H	Q3l
727	Q1h	H	H	Q3m
728	Q1h	H	H	Q3n
729	Q1h	H	H	Q3o
730	Q1h	H	H	Q3p
731	Q1h	H	H	Q3q
732	Q1h	H	Me	Q3a
733	Q1h	H	Me	Q3b
734	Q1h	H	Me	Q3c
735	Q1h	H	Me	Q3d
736	Q1h	H	Me	Q3e
737	Q1h	H	Me	Q3f
738	Q1h	H	Me	Q3g
739	Q1h	H	Me	Q3h
740	Q1h	H	Me	Q3i
741	Q1h	H	Me	Q3j
742	Q1h	H	Me	Q3k
743	Q1h	H	Me	Q3l
744	Q1h	H	Me	Q3m
745	Q1h	H	Me	Q3n
746	Q1h	H	Me	Q3o
747	Q1h	H	Me	Q3p
748	Q1h	H	Me	Q3q
749	Q1h	Me	H	Q3a
750	Q1h	Me	H	Q3b
751	Q1h	Me	H	Q3c
752	Q1h	Me	H	Q3d
753	Q1h	Me	H	Q3e
754	Q1h	Me	H	Q3f
755	Q1h	Me	H	Q3g
756	Q1h	Me	H	Q3h
757	Q1h	Me	H	Q3i
758	Q1h	Me	H	Q3j
759	Q1h	Me	H	Q3k
760	Q1h	Me	H	Q3l
761	Q1h	Me	H	Q3m
762	Q1h	Me	H	Q3n
763	Q1h	Me	H	Q3o
764	Q1h	Me	H	Q3p

7 6 5	Q 1 h	Me	H	Q 3 q
7 6 6	Q 1 h	Me	Me	Q 3 a
7 6 7	Q 1 h	Me	Me	Q 3 b
7 6 8	Q 1 h	Me	Me	Q 3 c
7 6 9	Q 1 h	Me	Me	Q 3 d
7 7 0	Q 1 h	Me	Me	Q 3 e
7 7 1	Q 1 h	Me	Me	Q 3 f
7 7 2	Q 1 h	Me	Me	Q 3 g
7 7 3	Q 1 h	Me	Me	Q 3 h
7 7 4	Q 1 h	Me	Me	Q 3 i
7 7 5	Q 1 h	Me	Me	Q 3 j
7 7 6	Q 1 h	Me	Me	Q 3 k
7 7 7	Q 1 h	Me	Me	Q 3 l
7 7 8	Q 1 h	Me	Me	Q 3 m
7 7 9	Q 1 h	Me	Me	Q 3 n
7 8 0	Q 1 h	Me	Me	Q 3 o
7 8 1	Q 1 h	Me	Me	Q 3 p
7 8 2	Q 1 h	Me	Me	Q 3 q
7 8 3	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 a
7 8 4	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 b
7 8 5	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 c
7 8 6	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 d
7 8 7	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 e
7 8 8	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 f
7 8 9	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 g
7 9 0	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 h
7 9 1	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 i
7 9 2	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 j
7 9 3	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 k
7 9 4	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 l
7 9 5	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 m
7 9 6	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 n
7 9 7	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 o
7 9 8	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 p
7 9 9	Q 1 h	CF 3	H	Q 3 q
8 0 0	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 a
8 0 1	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 b
8 0 2	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 c
8 0 3	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 d
8 0 4	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 e
8 0 5	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 f
8 0 6	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 g
8 0 7	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 h
8 0 8	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 i
8 0 9	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 j
8 1 0	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 k
8 1 1	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 l
8 1 2	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 m
8 1 3	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 n
8 1 4	Q 1 h	CF 3	Me	Q 3 o

815	Q1 h	CF 3	Me	Q3 p
816	Q1 h	CF 3	Me	Q3 q
817	Q1 i	H	H	Q3 a
818	Q1 i	H	H	Q3 b
819	Q1 i	H	H	Q3 c
820	Q1 i	H	H	Q3 d
821	Q1 i	H	H	Q3 e
822	Q1 i	H	H	Q3 f
823	Q1 i	H	H	Q3 g
824	Q1 i	H	H	Q3 h
825	Q1 i	H	H	Q3 i
826	Q1 i	H	H	Q3 j
827	Q1 i	H	H	Q3 k
828	Q1 i	H	H	Q3 l
829	Q1 i	H	H	Q3 m
830	Q1 i	H	H	Q3 n
831	Q1 i	H	H	Q3 o
832	Q1 i	H	H	Q3 p
833	Q1 i	H	H	Q3 q
834	Q1 i	H	Me	Q3 a
835	Q1 i	H	Me	Q3 b
836	Q1 i	H	Me	Q3 c
837	Q1 i	H	Me	Q3 d
838	Q1 i	H	Me	Q3 e
839	Q1 i	H	Me	Q3 f
840	Q1 i	H	Me	Q3 g
841	Q1 i	H	Me	Q3 h
842	Q1 i	H	Me	Q3 i
843	Q1 i	H	Me	Q3 j
844	Q1 i	H	Me	Q3 k
845	Q1 i	H	Me	Q3 l
846	Q1 i	H	Me	Q3 m
847	Q1 i	H	Me	Q3 n
848	Q1 i	H	Me	Q3 o
849	Q1 i	H	Me	Q3 p
850	Q1 i	H	Me	Q3 q
851	Q1 i	Me	H	Q3 a
852	Q1 i	Me	H	Q3 b
853	Q1 i	Me	H	Q3 c
854	Q1 i	Me	H	Q3 d
855	Q1 i	Me	H	Q3 e
856	Q1 i	Me	H	Q3 f
857	Q1 i	Me	H	Q3 g
858	Q1 i	Me	H	Q3 h
859	Q1 i	Me	H	Q3 i
860	Q1 i	Me	H	Q3 j
861	Q1 i	Me	H	Q3 k
862	Q1 i	Me	H	Q3 l
863	Q1 i	Me	H	Q3 m
864	Q1 i	Me	H	Q3 n

8 6 5	Q 1 i	M e	H	Q 3 o
8 6 6	Q 1 i	M e	H	Q 3 p
8 6 7	Q 1 i	M e	H	Q 3 q
8 6 8	Q 1 i	M e	M e	Q 3 a
8 6 9	Q 1 i	M e	M e	Q 3 b
8 7 0	Q 1 i	M e	M e	Q 3 c
8 7 1	Q 1 i	M e	M e	Q 3 d
8 7 2	Q 1 i	M e	M e	Q 3 e
8 7 3	Q 1 i	M e	M e	Q 3 f
8 7 4	Q 1 i	M e	M e	Q 3 g
8 7 5	Q 1 i	M e	M e	Q 3 h
8 7 6	Q 1 i	M e	M e	Q 3 i
8 7 7	Q 1 i	M e	M e	Q 3 j
8 7 8	Q 1 i	M e	M e	Q 3 k
8 7 9	Q 1 i	M e	M e	Q 3 l
8 8 0	Q 1 i	M e	M e	Q 3 m
8 8 1	Q 1 i	M e	M e	Q 3 n
8 8 2	Q 1 i	M e	M e	Q 3 o
8 8 3	Q 1 i	M e	M e	Q 3 p
8 8 4	Q 1 i	M e	M e	Q 3 q
8 8 5	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 a
8 8 6	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 b
8 8 7	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 c
8 8 8	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 d
8 8 9	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 e
8 9 0	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 f
8 9 1	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 g
8 9 2	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 h
8 9 3	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 i
8 9 4	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 j
8 9 5	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 k
8 9 6	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 l
8 9 7	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 m
8 9 8	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 n
8 9 9	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 o
9 0 0	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 p
9 0 1	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 q
9 0 2	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 a
9 0 3	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 b
9 0 4	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 c
9 0 5	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 d
9 0 6	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 e
9 0 7	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 f
9 0 8	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 g
9 0 9	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 h
9 1 0	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 i
9 1 1	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 j
9 1 2	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 k
9 1 3	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 l
9 1 4	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 m

9 1 5	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 n
9 1 6	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 o
9 1 7	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 p
9 1 8	Q 1 i	C F 3	M e	Q 3 q
9 1 9	Q 1 j	H	H	Q 3 a
9 2 0	Q 1 j	H	H	Q 3 b
9 2 1	Q 1 j	H	H	Q 3 c
9 2 2	Q 1 j	H	H	Q 3 d
9 2 3	Q 1 j	H	H	Q 3 e
9 2 4	Q 1 j	H	H	Q 3 f
9 2 5	Q 1 j	H	H	Q 3 g
9 2 6	Q 1 j	H	H	Q 3 h
9 2 7	Q 1 j	H	H	Q 3 i
9 2 8	Q 1 j	H	H	Q 3 j
9 2 9	Q 1 j	H	H	Q 3 k
9 3 0	Q 1 j	H	H	Q 3 l
9 3 1	Q 1 j	H	H	Q 3 m
9 3 2	Q 1 j	H	H	Q 3 n
9 3 3	Q 1 j	H	H	Q 3 o
9 3 4	Q 1 j	H	H	Q 3 p
9 3 5	Q 1 j	H	H	Q 3 q
9 3 6	Q 1 j	H	M e	Q 3 a
9 3 7	Q 1 j	H	M e	Q 3 b
9 3 8	Q 1 j	H	M e	Q 3 c
9 3 9	Q 1 j	H	M e	Q 3 d
9 4 0	Q 1 j	H	M e	Q 3 e
9 4 1	Q 1 j	H	M e	Q 3 f
9 4 2	Q 1 j	H	M e	Q 3 g
9 4 3	Q 1 j	H	M e	Q 3 h
9 4 4	Q 1 j	H	M e	Q 3 i
9 4 5	Q 1 j	H	M e	Q 3 j
9 4 6	Q 1 j	H	M e	Q 3 k
9 4 7	Q 1 j	H	M e	Q 3 l
9 4 8	Q 1 j	H	M e	Q 3 m
9 4 9	Q 1 j	H	M e	Q 3 n
9 5 0	Q 1 j	H	M e	Q 3 o
9 5 1	Q 1 j	H	M e	Q 3 p
9 5 2	Q 1 j	H	M e	Q 3 q
9 5 3	Q 1 j	M e	H	Q 3 a
9 5 4	Q 1 j	M e	H	Q 3 b
9 5 5	Q 1 j	M e	H	Q 3 c
9 5 6	Q 1 j	M e	H	Q 3 d
9 5 7	Q 1 j	M e	H	Q 3 e
9 5 8	Q 1 j	M e	H	Q 3 f
9 5 9	Q 1 j	M e	H	Q 3 g
9 6 0	Q 1 j	M e	H	Q 3 h
9 6 1	Q 1 j	M e	H	Q 3 i
9 6 2	Q 1 j	M e	H	Q 3 j
9 6 3	Q 1 j	M e	H	Q 3 k
9 6 4	Q 1 j	M e	H	Q 3 l

9 6 5	Q 1 j	Me	H	Q 3 m
9 6 6	Q 1 j	Me	H	Q 3 n
9 6 7	Q 1 j	Me	H	Q 3 o
9 6 8	Q 1 j	Me	H	Q 3 p
9 6 9	Q 1 j	Me	H	Q 3 q
9 7 0	Q 1 j	Me	Me	Q 3 a
9 7 1	Q 1 j	Me	Me	Q 3 b
9 7 2	Q 1 j	Me	Me	Q 3 c
9 7 3	Q 1 j	Me	Me	Q 3 d
9 7 4	Q 1 j	Me	Me	Q 3 e
9 7 5	Q 1 j	Me	Me	Q 3 f
9 7 6	Q 1 j	Me	Me	Q 3 g
9 7 7	Q 1 j	Me	Me	Q 3 h
9 7 8	Q 1 j	Me	Me	Q 3 i
9 7 9	Q 1 j	Me	Me	Q 3 j
9 8 0	Q 1 j	Me	Me	Q 3 k
9 8 1	Q 1 j	Me	Me	Q 3 l
9 8 2	Q 1 j	Me	Me	Q 3 m
9 8 3	Q 1 j	Me	Me	Q 3 n
9 8 4	Q 1 j	Me	Me	Q 3 o
9 8 5	Q 1 j	Me	Me	Q 3 p
9 8 6	Q 1 j	Me	Me	Q 3 q
9 8 7	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 a
9 8 8	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 b
9 8 9	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 c
9 9 0	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 d
9 9 1	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 e
9 9 2	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 f
9 9 3	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 g
9 9 4	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 h
9 9 5	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 i
9 9 6	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 j
9 9 7	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 k
9 9 8	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 l
9 9 9	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 m
1 0 0 0	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 n
1 0 0 1	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 o
1 0 0 2	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 p
1 0 0 3	Q 1 j	CF 3	H	Q 3 q
1 0 0 4	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 a
1 0 0 5	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 b
1 0 0 6	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 c
1 0 0 7	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 d
1 0 0 8	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 e
1 0 0 9	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 f
1 0 1 0	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 g
1 0 1 1	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 h
1 0 1 2	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 i
1 0 1 3	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 j
1 0 1 4	Q 1 j	CF 3	Me	Q 3 k

1 0 1 5	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 l
1 0 1 6	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 m
1 0 1 7	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 n
1 0 1 8	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 o
1 0 1 9	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 p
1 0 2 0	Q 1 j	C F 3	M e	Q 3 q
1 0 2 1	Q 1 k	H	H	Q 3 a
1 0 2 2	Q 1 k	H	H	Q 3 b
1 0 2 3	Q 1 k	H	H	Q 3 c
1 0 2 4	Q 1 k	H	H	Q 3 d
1 0 2 5	Q 1 k	H	H	Q 3 e
1 0 2 6	Q 1 k	H	H	Q 3 f
1 0 2 7	Q 1 k	H	H	Q 3 g
1 0 2 8	Q 1 k	H	H	Q 3 h
1 0 2 9	Q 1 k	H	H	Q 3 i
1 0 3 0	Q 1 k	H	H	Q 3 j
1 0 3 1	Q 1 k	H	H	Q 3 k
1 0 3 2	Q 1 k	H	H	Q 3 l
1 0 3 3	Q 1 k	H	H	Q 3 m
1 0 3 4	Q 1 k	H	H	Q 3 n
1 0 3 5	Q 1 k	H	H	Q 3 o
1 0 3 6	Q 1 k	H	H	Q 3 p
1 0 3 7	Q 1 k	H	H	Q 3 q
1 0 3 8	Q 1 k	H	M e	Q 3 a
1 0 3 9	Q 1 k	H	M e	Q 3 b
1 0 4 0	Q 1 k	H	M e	Q 3 c
1 0 4 1	Q 1 k	H	M e	Q 3 d
1 0 4 2	Q 1 k	H	M e	Q 3 e
1 0 4 3	Q 1 k	H	M e	Q 3 f
1 0 4 4	Q 1 k	H	M e	Q 3 g
1 0 4 5	Q 1 k	H	M e	Q 3 h
1 0 4 6	Q 1 k	H	M e	Q 3 i
1 0 4 7	Q 1 k	H	M e	Q 3 j
1 0 4 8	Q 1 k	H	M e	Q 3 k
1 0 4 9	Q 1 k	H	M e	Q 3 l
1 0 5 0	Q 1 k	H	M e	Q 3 m
1 0 5 1	Q 1 k	H	M e	Q 3 n
1 0 5 2	Q 1 k	H	M e	Q 3 o
1 0 5 3	Q 1 k	H	M e	Q 3 p
1 0 5 4	Q 1 k	H	M e	Q 3 q
1 0 5 5	Q 1 k	M e	H	Q 3 a
1 0 5 6	Q 1 k	M e	H	Q 3 b
1 0 5 7	Q 1 k	M e	H	Q 3 c
1 0 5 8	Q 1 k	M e	H	Q 3 d
1 0 5 9	Q 1 k	M e	H	Q 3 e
1 0 6 0	Q 1 k	M e	H	Q 3 f
1 0 6 1	Q 1 k	M e	H	Q 3 g
1 0 6 2	Q 1 k	M e	H	Q 3 h
1 0 6 3	Q 1 k	M e	H	Q 3 i
1 0 6 4	Q 1 k	M e	H	Q 3 j

1 0 6 5	Q 1 k	M e	H	Q 3 k
1 0 6 6	Q 1 k	M e	H	Q 3 l
1 0 6 7	Q 1 k	M e	H	Q 3 m
1 0 6 8	Q 1 k	M e	H	Q 3 n
1 0 6 9	Q 1 k	M e	H	Q 3 o
1 0 7 0	Q 1 k	M e	H	Q 3 p
1 0 7 1	Q 1 k	M e	H	Q 3 q
1 0 7 2	Q 1 k	M e	M e	Q 3 a
1 0 7 3	Q 1 k	M e	M e	Q 3 b
1 0 7 4	Q 1 k	M e	M e	Q 3 c
1 0 7 5	Q 1 k	M e	M e	Q 3 d
1 0 7 6	Q 1 k	M e	M e	Q 3 e
1 0 7 7	Q 1 k	M e	M e	Q 3 f
1 0 7 8	Q 1 k	M e	M e	Q 3 g
1 0 7 9	Q 1 k	M e	M e	Q 3 h
1 0 8 0	Q 1 k	M e	M e	Q 3 i
1 0 8 1	Q 1 k	M e	M e	Q 3 j
1 0 8 2	Q 1 k	M e	M e	Q 3 k
1 0 8 3	Q 1 k	M e	M e	Q 3 l
1 0 8 4	Q 1 k	M e	M e	Q 3 m
1 0 8 5	Q 1 k	M e	M e	Q 3 n
1 0 8 6	Q 1 k	M e	M e	Q 3 o
1 0 8 7	Q 1 k	M e	M e	Q 3 p
1 0 8 8	Q 1 k	M e	M e	Q 3 q
1 0 8 9	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 a
1 0 9 0	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 b
1 0 9 1	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 c
1 0 9 2	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 d
1 0 9 3	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 e
1 0 9 4	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 f
1 0 9 5	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 g
1 0 9 6	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 h
1 0 9 7	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 i
1 0 9 8	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 j
1 0 9 9	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 k
1 1 0 0	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 l
1 1 0 1	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 m
1 1 0 2	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 n
1 1 0 3	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 o
1 1 0 4	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 p
1 1 0 5	Q 1 k	C F 3	H	Q 3 q
1 1 0 6	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 a
1 1 0 7	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 b
1 1 0 8	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 c
1 1 0 9	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 d
1 1 1 0	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 e
1 1 1 1	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 f
1 1 1 2	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 g
1 1 1 3	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 h
1 1 1 4	Q 1 k	C F 3	M e	Q 3 i

1115	Q1k	CF3	Me	Q3j
1116	Q1k	CF3	Me	Q3k
1117	Q1k	CF3	Me	Q3l
1118	Q1k	CF3	Me	Q3m
1119	Q1k	CF3	Me	Q3n
1120	Q1k	CF3	Me	Q3o
1121	Q1k	CF3	Me	Q3p
1122	Q1k	CF3	Me	Q3q
1123	Q1l	H	H	Q3a
1124	Q1l	H	H	Q3b
1125	Q1l	H	H	Q3c
1126	Q1l	H	H	Q3d
1127	Q1l	H	H	Q3e
1128	Q1l	H	H	Q3f
1129	Q1l	H	H	Q3g
1130	Q1l	H	H	Q3h
1131	Q1l	H	H	Q3i
1132	Q1l	H	H	Q3j
1133	Q1l	H	H	Q3k
1134	Q1l	H	H	Q3l
1135	Q1l	H	H	Q3m
1136	Q1l	H	H	Q3n
1137	Q1l	H	H	Q3o
1138	Q1l	H	H	Q3p
1139	Q1l	H	H	Q3q
1140	Q1l	H	Me	Q3a
1141	Q1l	H	Me	Q3b
1142	Q1l	H	Me	Q3c
1143	Q1l	H	Me	Q3d
1144	Q1l	H	Me	Q3e
1145	Q1l	H	Me	Q3f
1146	Q1l	H	Me	Q3g
1147	Q1l	H	Me	Q3h
1148	Q1l	H	Me	Q3i
1149	Q1l	H	Me	Q3j
1150	Q1l	H	Me	Q3k
1151	Q1l	H	Me	Q3l
1152	Q1l	H	Me	Q3m
1153	Q1l	H	Me	Q3n
1154	Q1l	H	Me	Q3o
1155	Q1l	H	Me	Q3p
1156	Q1l	H	Me	Q3q
1157	Q1l	Me	H	Q3a
1158	Q1l	Me	H	Q3b
1159	Q1l	Me	H	Q3c
1160	Q1l	Me	H	Q3d
1161	Q1l	Me	H	Q3e
1162	Q1l	Me	H	Q3f
1163	Q1l	Me	H	Q3g
1164	Q1l	Me	H	Q3h

1165	Q11	Me	H	Q3i
1166	Q11	Me	H	Q3j
1167	Q11	Me	H	Q3k
1168	Q11	Me	H	Q3l
1169	Q11	Me	H	Q3m
1170	Q11	Me	H	Q3n
1171	Q11	Me	H	Q3o
1172	Q11	Me	H	Q3p
1173	Q11	Me	H	Q3q
1174	Q11	Me	Me	Q3a
1175	Q11	Me	Me	Q3b
1176	Q11	Me	Me	Q3c
1177	Q11	Me	Me	Q3d
1178	Q11	Me	Me	Q3e
1179	Q11	Me	Me	Q3f
1180	Q11	Me	Me	Q3g
1181	Q11	Me	Me	Q3h
1182	Q11	Me	Me	Q3i
1183	Q11	Me	Me	Q3j
1184	Q11	Me	Me	Q3k
1185	Q11	Me	Me	Q3l
1186	Q11	Me	Me	Q3m
1187	Q11	Me	Me	Q3n
1188	Q11	Me	Me	Q3o
1189	Q11	Me	Me	Q3p
1190	Q11	Me	Me	Q3q
1191	Q11	CF3	H	Q3a
1192	Q11	CF3	H	Q3b
1193	Q11	CF3	H	Q3c
1194	Q11	CF3	H	Q3d
1195	Q11	CF3	H	Q3e
1196	Q11	CF3	H	Q3f
1197	Q11	CF3	H	Q3g
1198	Q11	CF3	H	Q3h
1199	Q11	CF3	H	Q3i
1200	Q11	CF3	H	Q3j
1201	Q11	CF3	H	Q3k
1202	Q11	CF3	H	Q3l
1203	Q11	CF3	H	Q3m
1204	Q11	CF3	H	Q3n
1205	Q11	CF3	H	Q3o
1206	Q11	CF3	H	Q3p
1207	Q11	CF3	H	Q3q
1208	Q11	CF3	Me	Q3a
1209	Q11	CF3	Me	Q3b
1210	Q11	CF3	Me	Q3c
1211	Q11	CF3	Me	Q3d
1212	Q11	CF3	Me	Q3e
1213	Q11	CF3	Me	Q3f
1214	Q11	CF3	Me	Q3g

1 2 1 5	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 h
1 2 1 6	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 i
1 2 1 7	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 j
1 2 1 8	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 k
1 2 1 9	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 l
1 2 2 0	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 m
1 2 2 1	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 n
1 2 2 2	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 o
1 2 2 3	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 p
1 2 2 4	Q 1 l	C F 3	M e	Q 3 q
1 2 2 5	Q 1 m	H	H	Q 3 a
1 2 2 6	Q 1 m	H	H	Q 3 b
1 2 2 7	Q 1 m	H	H	Q 3 c
1 2 2 8	Q 1 m	H	H	Q 3 d
1 2 2 9	Q 1 m	H	H	Q 3 e
1 2 3 0	Q 1 m	H	H	Q 3 f
1 2 3 1	Q 1 m	H	H	Q 3 g
1 2 3 2	Q 1 m	H	H	Q 3 h
1 2 3 3	Q 1 m	H	H	Q 3 i
1 2 3 4	Q 1 m	H	H	Q 3 j
1 2 3 5	Q 1 m	H	H	Q 3 k
1 2 3 6	Q 1 m	H	H	Q 3 l
1 2 3 7	Q 1 m	H	H	Q 3 m
1 2 3 8	Q 1 m	H	H	Q 3 n
1 2 3 9	Q 1 m	H	H	Q 3 o
1 2 4 0	Q 1 m	H	H	Q 3 p
1 2 4 1	Q 1 m	H	H	Q 3 q
1 2 4 2	Q 1 m	H	M e	Q 3 a
1 2 4 3	Q 1 m	H	M e	Q 3 b
1 2 4 4	Q 1 m	H	M e	Q 3 c
1 2 4 5	Q 1 m	H	M e	Q 3 d
1 2 4 6	Q 1 m	H	M e	Q 3 e
1 2 4 7	Q 1 m	H	M e	Q 3 f
1 2 4 8	Q 1 m	H	M e	Q 3 g
1 2 4 9	Q 1 m	H	M e	Q 3 h
1 2 5 0	Q 1 m	H	M e	Q 3 i
1 2 5 1	Q 1 m	H	M e	Q 3 j
1 2 5 2	Q 1 m	H	M e	Q 3 k
1 2 5 3	Q 1 m	H	M e	Q 3 l
1 2 5 4	Q 1 m	H	M e	Q 3 m
1 2 5 5	Q 1 m	H	M e	Q 3 n
1 2 5 6	Q 1 m	H	M e	Q 3 o
1 2 5 7	Q 1 m	H	M e	Q 3 p
1 2 5 8	Q 1 m	H	M e	Q 3 q
1 2 5 9	Q 1 m	M e	H	Q 3 a
1 2 6 0	Q 1 m	M e	H	Q 3 b
1 2 6 1	Q 1 m	M e	H	Q 3 c
1 2 6 2	Q 1 m	M e	H	Q 3 d
1 2 6 3	Q 1 m	M e	H	Q 3 e
1 2 6 4	Q 1 m	M e	H	Q 3 f

1 2 6 5	Q 1 m	Me	H	Q 3 g
1 2 6 6	Q 1 m	Me	H	Q 3 h
1 2 6 7	Q 1 m	Me	H	Q 3 i
1 2 6 8	Q 1 m	Me	H	Q 3 j
1 2 6 9	Q 1 m	Me	H	Q 3 k
1 2 7 0	Q 1 m	Me	H	Q 3 l
1 2 7 1	Q 1 m	Me	H	Q 3 m
1 2 7 2	Q 1 m	Me	H	Q 3 n
1 2 7 3	Q 1 m	Me	H	Q 3 o
1 2 7 4	Q 1 m	Me	H	Q 3 p
1 2 7 5	Q 1 m	Me	H	Q 3 q
1 2 7 6	Q 1 m	Me	Me	Q 3 a
1 2 7 7	Q 1 m	Me	Me	Q 3 b
1 2 7 8	Q 1 m	Me	Me	Q 3 c
1 2 7 9	Q 1 m	Me	Me	Q 3 d
1 2 8 0	Q 1 m	Me	Me	Q 3 e
1 2 8 1	Q 1 m	Me	Me	Q 3 f
1 2 8 2	Q 1 m	Me	Me	Q 3 g
1 2 8 3	Q 1 m	Me	Me	Q 3 h
1 2 8 4	Q 1 m	Me	Me	Q 3 i
1 2 8 5	Q 1 m	Me	Me	Q 3 j
1 2 8 6	Q 1 m	Me	Me	Q 3 k
1 2 8 7	Q 1 m	Me	Me	Q 3 l
1 2 8 8	Q 1 m	Me	Me	Q 3 m
1 2 8 9	Q 1 m	Me	Me	Q 3 n
1 2 9 0	Q 1 m	Me	Me	Q 3 o
1 2 9 1	Q 1 m	Me	Me	Q 3 p
1 2 9 2	Q 1 m	Me	Me	Q 3 q
1 2 9 3	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 a
1 2 9 4	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 b
1 2 9 5	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 c
1 2 9 6	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 d
1 2 9 7	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 e
1 2 9 8	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 f
1 2 9 9	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 g
1 3 0 0	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 h
1 3 0 1	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 i
1 3 0 2	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 j
1 3 0 3	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 k
1 3 0 4	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 l
1 3 0 5	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 m
1 3 0 6	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 n
1 3 0 7	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 o
1 3 0 8	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 p
1 3 0 9	Q 1 m	CF 3	H	Q 3 q
1 3 1 0	Q 1 m	CF 3	Me	Q 3 a
1 3 1 1	Q 1 m	CF 3	Me	Q 3 b
1 3 1 2	Q 1 m	CF 3	Me	Q 3 c
1 3 1 3	Q 1 m	CF 3	Me	Q 3 d
1 3 1 4	Q 1 m	CF 3	Me	Q 3 e

1 3 1 5	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 f
1 3 1 6	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 g
1 3 1 7	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 h
1 3 1 8	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 i
1 3 1 9	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 j
1 3 2 0	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 k
1 3 2 1	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 l
1 3 2 2	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 m
1 3 2 3	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 n
1 3 2 4	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 o
1 3 2 5	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 p
1 3 2 6	Q 1 m	C F 3	M e	Q 3 q
1 3 2 7	Q 1 n	H	H	Q 3 a
1 3 2 8	Q 1 n	H	H	Q 3 b
1 3 2 9	Q 1 n	H	H	Q 3 c
1 3 3 0	Q 1 n	H	H	Q 3 d
1 3 3 1	Q 1 n	H	H	Q 3 e
1 3 3 2	Q 1 n	H	H	Q 3 f
1 3 3 3	Q 1 n	H	H	Q 3 g
1 3 3 4	Q 1 n	H	H	Q 3 h
1 3 3 5	Q 1 n	H	H	Q 3 i
1 3 3 6	Q 1 n	H	H	Q 3 j
1 3 3 7	Q 1 n	H	H	Q 3 k
1 3 3 8	Q 1 n	H	H	Q 3 l
1 3 3 9	Q 1 n	H	H	Q 3 m
1 3 4 0	Q 1 n	H	H	Q 3 n
1 3 4 1	Q 1 n	H	H	Q 3 o
1 3 4 2	Q 1 n	H	H	Q 3 p
1 3 4 3	Q 1 n	H	H	Q 3 q
1 3 4 4	Q 1 n	H	M e	Q 3 a
1 3 4 5	Q 1 n	H	M e	Q 3 b
1 3 4 6	Q 1 n	H	M e	Q 3 c
1 3 4 7	Q 1 n	H	M e	Q 3 d
1 3 4 8	Q 1 n	H	M e	Q 3 e
1 3 4 9	Q 1 n	H	M e	Q 3 f
1 3 5 0	Q 1 n	H	M e	Q 3 g
1 3 5 1	Q 1 n	H	M e	Q 3 h
1 3 5 2	Q 1 n	H	M e	Q 3 i
1 3 5 3	Q 1 n	H	M e	Q 3 j
1 3 5 4	Q 1 n	H	M e	Q 3 k
1 3 5 5	Q 1 n	H	M e	Q 3 l
1 3 5 6	Q 1 n	H	M e	Q 3 m
1 3 5 7	Q 1 n	H	M e	Q 3 n
1 3 5 8	Q 1 n	H	M e	Q 3 o
1 3 5 9	Q 1 n	H	M e	Q 3 p
1 3 6 0	Q 1 n	H	M e	Q 3 q
1 3 6 1	Q 1 n	M e	H	Q 3 a
1 3 6 2	Q 1 n	M e	H	Q 3 b
1 3 6 3	Q 1 n	M e	H	Q 3 c
1 3 6 4	Q 1 n	M e	H	Q 3 d

1 3 6 5	Q 1 n	M e	H	Q 3 e
1 3 6 6	Q 1 n	M e	H	Q 3 f
1 3 6 7	Q 1 n	M e	H	Q 3 g
1 3 6 8	Q 1 n	M e	H	Q 3 h
1 3 6 9	Q 1 n	M e	H	Q 3 i
1 3 7 0	Q 1 n	M e	H	Q 3 j
1 3 7 1	Q 1 n	M e	H	Q 3 k
1 3 7 2	Q 1 n	M e	H	Q 3 l
1 3 7 3	Q 1 n	M e	H	Q 3 m
1 3 7 4	Q 1 n	M e	H	Q 3 n
1 3 7 5	Q 1 n	M e	H	Q 3 o
1 3 7 6	Q 1 n	M e	H	Q 3 p
1 3 7 7	Q 1 n	M e	H	Q 3 q
1 3 7 8	Q 1 n	M e	M e	Q 3 a
1 3 7 9	Q 1 n	M e	M e	Q 3 b
1 3 8 0	Q 1 n	M e	M e	Q 3 c
1 3 8 1	Q 1 n	M e	M e	Q 3 d
1 3 8 2	Q 1 n	M e	M e	Q 3 e
1 3 8 3	Q 1 n	M e	M e	Q 3 f
1 3 8 4	Q 1 n	M e	M e	Q 3 g
1 3 8 5	Q 1 n	M e	M e	Q 3 h
1 3 8 6	Q 1 n	M e	M e	Q 3 i
1 3 8 7	Q 1 n	M e	M e	Q 3 j
1 3 8 8	Q 1 n	M e	M e	Q 3 k
1 3 8 9	Q 1 n	M e	M e	Q 3 l
1 3 9 0	Q 1 n	M e	M e	Q 3 m
1 3 9 1	Q 1 n	M e	M e	Q 3 n
1 3 9 2	Q 1 n	M e	M e	Q 3 o
1 3 9 3	Q 1 n	M e	M e	Q 3 p
1 3 9 4	Q 1 n	M e	M e	Q 3 q
1 3 9 5	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 a
1 3 9 6	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 b
1 3 9 7	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 c
1 3 9 8	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 d
1 3 9 9	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 e
1 4 0 0	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 f
1 4 0 1	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 g
1 4 0 2	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 h
1 4 0 3	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 i
1 4 0 4	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 j
1 4 0 5	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 k
1 4 0 6	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 l
1 4 0 7	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 m
1 4 0 8	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 n
1 4 0 9	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 o
1 4 1 0	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 p
1 4 1 1	Q 1 n	C F 3	H	Q 3 q
1 4 1 2	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 a
1 4 1 3	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 b
1 4 1 4	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 c

1 4 1 5	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 d
1 4 1 6	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 e
1 4 1 7	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 f
1 4 1 8	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 g
1 4 1 9	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 h
1 4 2 0	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 i
1 4 2 1	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 j
1 4 2 2	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 k
1 4 2 3	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 l
1 4 2 4	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 m
1 4 2 5	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 n
1 4 2 6	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 o
1 4 2 7	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 p
1 4 2 8	Q 1 n	C F 3	M e	Q 3 q
1 4 2 9	Q 1 o	H	H	Q 3 a
1 4 3 0	Q 1 o	H	H	Q 3 b
1 4 3 1	Q 1 o	H	H	Q 3 c
1 4 3 2	Q 1 o	H	H	Q 3 d
1 4 3 3	Q 1 o	H	H	Q 3 e
1 4 3 4	Q 1 o	H	H	Q 3 f
1 4 3 5	Q 1 o	H	H	Q 3 g
1 4 3 6	Q 1 o	H	H	Q 3 h
1 4 3 7	Q 1 o	H	H	Q 3 i
1 4 3 8	Q 1 o	H	H	Q 3 j
1 4 3 9	Q 1 o	H	H	Q 3 k
1 4 4 0	Q 1 o	H	H	Q 3 l
1 4 4 1	Q 1 o	H	H	Q 3 m
1 4 4 2	Q 1 o	H	H	Q 3 n
1 4 4 3	Q 1 o	H	H	Q 3 o
1 4 4 4	Q 1 o	H	H	Q 3 p
1 4 4 5	Q 1 o	H	H	Q 3 q
1 4 4 6	Q 1 o	H	M e	Q 3 a
1 4 4 7	Q 1 o	H	M e	Q 3 b
1 4 4 8	Q 1 o	H	M e	Q 3 c
1 4 4 9	Q 1 o	H	M e	Q 3 d
1 4 5 0	Q 1 o	H	M e	Q 3 e
1 4 5 1	Q 1 o	H	M e	Q 3 f
1 4 5 2	Q 1 o	H	M e	Q 3 g
1 4 5 3	Q 1 o	H	M e	Q 3 h
1 4 5 4	Q 1 o	H	M e	Q 3 i
1 4 5 5	Q 1 o	H	M e	Q 3 j
1 4 5 6	Q 1 o	H	M e	Q 3 k
1 4 5 7	Q 1 o	H	M e	Q 3 l
1 4 5 8	Q 1 o	H	M e	Q 3 m
1 4 5 9	Q 1 o	H	M e	Q 3 n
1 4 6 0	Q 1 o	H	M e	Q 3 o
1 4 6 1	Q 1 o	H	M e	Q 3 p
1 4 6 2	Q 1 o	H	M e	Q 3 q
1 4 6 3	Q 1 o	M e	H	Q 3 a
1 4 6 4	Q 1 o	M e	H	Q 3 b

1 4 6 5	Q 1 o	M e	H	Q 3 c
1 4 6 6	Q 1 o	M e	H	Q 3 d
1 4 6 7	Q 1 o	M e	H	Q 3 e
1 4 6 8	Q 1 o	M e	H	Q 3 f
1 4 6 9	Q 1 o	M e	H	Q 3 g
1 4 7 0	Q 1 o	M e	H	Q 3 h
1 4 7 1	Q 1 o	M e	H	Q 3 i
1 4 7 2	Q 1 o	M e	H	Q 3 j
1 4 7 3	Q 1 o	M e	H	Q 3 k
1 4 7 4	Q 1 o	M e	H	Q 3 l
1 4 7 5	Q 1 o	M e	H	Q 3 m
1 4 7 6	Q 1 o	M e	H	Q 3 n
1 4 7 7	Q 1 o	M e	H	Q 3 o
1 4 7 8	Q 1 o	M e	H	Q 3 p
1 4 7 9	Q 1 o	M e	H	Q 3 q
1 4 8 0	Q 1 o	M e	M e	Q 3 a
1 4 8 1	Q 1 o	M e	M e	Q 3 b
1 4 8 2	Q 1 o	M e	M e	Q 3 c
1 4 8 3	Q 1 o	M e	M e	Q 3 d
1 4 8 4	Q 1 o	M e	M e	Q 3 e
1 4 8 5	Q 1 o	M e	M e	Q 3 f
1 4 8 6	Q 1 o	M e	M e	Q 3 g
1 4 8 7	Q 1 o	M e	M e	Q 3 h
1 4 8 8	Q 1 o	M e	M e	Q 3 i
1 4 8 9	Q 1 o	M e	M e	Q 3 j
1 4 9 0	Q 1 o	M e	M e	Q 3 k
1 4 9 1	Q 1 o	M e	M e	Q 3 l
1 4 9 2	Q 1 o	M e	M e	Q 3 m
1 4 9 3	Q 1 o	M e	M e	Q 3 n
1 4 9 4	Q 1 o	M e	M e	Q 3 o
1 4 9 5	Q 1 o	M e	M e	Q 3 p
1 4 9 6	Q 1 o	M e	M e	Q 3 q
1 4 9 7	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 a
1 4 9 8	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 b
1 4 9 9	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 c
1 5 0 0	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 d
1 5 0 1	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 e
1 5 0 2	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 f
1 5 0 3	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 g
1 5 0 4	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 h
1 5 0 5	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 i
1 5 0 6	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 j
1 5 0 7	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 k
1 5 0 8	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 l
1 5 0 9	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 m
1 5 1 0	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 n
1 5 1 1	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 o
1 5 1 2	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 p
1 5 1 3	Q 1 o	C F 3	H	Q 3 q
1 5 1 4	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 a

1 5 1 5	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 b
1 5 1 6	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 c
1 5 1 7	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 d
1 5 1 8	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 e
1 5 1 9	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 f
1 5 2 0	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 g
1 5 2 1	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 h
1 5 2 2	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 i
1 5 2 3	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 j
1 5 2 4	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 k
1 5 2 5	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 l
1 5 2 6	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 m
1 5 2 7	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 n
1 5 2 8	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 o
1 5 2 9	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 p
1 5 3 0	Q 1 o	C F 3	M e	Q 3 q
1 5 3 1	Q 1 p	H	H	Q 3 a
1 5 3 2	Q 1 p	H	H	Q 3 b
1 5 3 3	Q 1 p	H	H	Q 3 c
1 5 3 4	Q 1 p	H	H	Q 3 d
1 5 3 5	Q 1 p	H	H	Q 3 e
1 5 3 6	Q 1 p	H	H	Q 3 f
1 5 3 7	Q 1 p	H	H	Q 3 g
1 5 3 8	Q 1 p	H	H	Q 3 h
1 5 3 9	Q 1 p	H	H	Q 3 i
1 5 4 0	Q 1 p	H	H	Q 3 j
1 5 4 1	Q 1 p	H	H	Q 3 k
1 5 4 2	Q 1 p	H	H	Q 3 l
1 5 4 3	Q 1 p	H	H	Q 3 m
1 5 4 4	Q 1 p	H	H	Q 3 n
1 5 4 5	Q 1 p	H	H	Q 3 o
1 5 4 6	Q 1 p	H	H	Q 3 p
1 5 4 7	Q 1 p	H	H	Q 3 q
1 5 4 8	Q 1 p	H	M e	Q 3 a
1 5 4 9	Q 1 p	H	M e	Q 3 b
1 5 5 0	Q 1 p	H	M e	Q 3 c
1 5 5 1	Q 1 p	H	M e	Q 3 d
1 5 5 2	Q 1 p	H	M e	Q 3 e
1 5 5 3	Q 1 p	H	M e	Q 3 f
1 5 5 4	Q 1 p	H	M e	Q 3 g
1 5 5 5	Q 1 p	H	M e	Q 3 h
1 5 5 6	Q 1 p	H	M e	Q 3 i
1 5 5 7	Q 1 p	H	M e	Q 3 j
1 5 5 8	Q 1 p	H	M e	Q 3 k
1 5 5 9	Q 1 p	H	M e	Q 3 l
1 5 6 0	Q 1 p	H	M e	Q 3 m
1 5 6 1	Q 1 p	H	M e	Q 3 n
1 5 6 2	Q 1 p	H	M e	Q 3 o
1 5 6 3	Q 1 p	H	M e	Q 3 p
1 5 6 4	Q 1 p	H	M e	Q 3 q

1565	Q1 p	Me	H	Q3 a
1566	Q1 p	Me	H	Q3 b
1567	Q1 p	Me	H	Q3 c
1568	Q1 p	Me	H	Q3 d
1569	Q1 p	Me	H	Q3 e
1570	Q1 p	Me	H	Q3 f
1571	Q1 p	Me	H	Q3 g
1572	Q1 p	Me	H	Q3 h
1573	Q1 p	Me	H	Q3 i
1574	Q1 p	Me	H	Q3 j
1575	Q1 p	Me	H	Q3 k
1576	Q1 p	Me	H	Q3 l
1577	Q1 p	Me	H	Q3 m
1578	Q1 p	Me	H	Q3 n
1579	Q1 p	Me	H	Q3 o
1580	Q1 p	Me	H	Q3 p
1581	Q1 p	Me	H	Q3 q
1582	Q1 p	Me	Me	Q3 a
1583	Q1 p	Me	Me	Q3 b
1584	Q1 p	Me	Me	Q3 c
1585	Q1 p	Me	Me	Q3 d
1586	Q1 p	Me	Me	Q3 e
1587	Q1 p	Me	Me	Q3 f
1588	Q1 p	Me	Me	Q3 g
1589	Q1 p	Me	Me	Q3 h
1590	Q1 p	Me	Me	Q3 i
1591	Q1 p	Me	Me	Q3 j
1592	Q1 p	Me	Me	Q3 k
1593	Q1 p	Me	Me	Q3 l
1594	Q1 p	Me	Me	Q3 m
1595	Q1 p	Me	Me	Q3 n
1596	Q1 p	Me	Me	Q3 o
1597	Q1 p	Me	Me	Q3 p
1598	Q1 p	Me	Me	Q3 q
1599	Q1 p	CF3	H	Q3 a
1600	Q1 p	CF3	H	Q3 b
1601	Q1 p	CF3	H	Q3 c
1602	Q1 p	CF3	H	Q3 d
1603	Q1 p	CF3	H	Q3 e
1604	Q1 p	CF3	H	Q3 f
1605	Q1 p	CF3	H	Q3 g
1606	Q1 p	CF3	H	Q3 h
1607	Q1 p	CF3	H	Q3 i
1608	Q1 p	CF3	H	Q3 j
1609	Q1 p	CF3	H	Q3 k
1610	Q1 p	CF3	H	Q3 l
1611	Q1 p	CF3	H	Q3 m
1612	Q1 p	CF3	H	Q3 n
1613	Q1 p	CF3	H	Q3 o
1614	Q1 p	CF3	H	Q3 p

1 6 1 5	Q 1 p	C F 3	H	Q 3 q
1 6 1 6	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 a
1 6 1 7	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 b
1 6 1 8	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 c
1 6 1 9	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 d
1 6 2 0	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 e
1 6 2 1	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 f
1 6 2 2	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 g
1 6 2 3	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 h
1 6 2 4	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 i
1 6 2 5	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 j
1 6 2 6	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 k
1 6 2 7	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 l
1 6 2 8	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 m
1 6 2 9	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 n
1 6 3 0	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 o
1 6 3 1	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 p
1 6 3 2	Q 1 p	C F 3	M e	Q 3 q
1 6 3 3	Q 1 q	H	H	Q 3 a
1 6 3 4	Q 1 q	H	H	Q 3 b
1 6 3 5	Q 1 q	H	H	Q 3 c
1 6 3 6	Q 1 q	H	H	Q 3 d
1 6 3 7	Q 1 q	H	H	Q 3 e
1 6 3 8	Q 1 q	H	H	Q 3 f
1 6 3 9	Q 1 q	H	H	Q 3 g
1 6 4 0	Q 1 q	H	H	Q 3 h
1 6 4 1	Q 1 q	H	H	Q 3 i
1 6 4 2	Q 1 q	H	H	Q 3 j
1 6 4 3	Q 1 q	H	H	Q 3 k
1 6 4 4	Q 1 q	H	H	Q 3 l
1 6 4 5	Q 1 q	H	H	Q 3 m
1 6 4 6	Q 1 q	H	H	Q 3 n
1 6 4 7	Q 1 q	H	H	Q 3 o
1 6 4 8	Q 1 q	H	H	Q 3 p
1 6 4 9	Q 1 q	H	H	Q 3 q
1 6 5 0	Q 1 q	H	M e	Q 3 a
1 6 5 1	Q 1 q	H	M e	Q 3 b
1 6 5 2	Q 1 q	H	M e	Q 3 c
1 6 5 3	Q 1 q	H	M e	Q 3 d
1 6 5 4	Q 1 q	H	M e	Q 3 e
1 6 5 5	Q 1 q	H	M e	Q 3 f
1 6 5 6	Q 1 q	H	M e	Q 3 g
1 6 5 7	Q 1 q	H	M e	Q 3 h
1 6 5 8	Q 1 q	H	M e	Q 3 i
1 6 5 9	Q 1 q	H	M e	Q 3 j
1 6 6 0	Q 1 q	H	M e	Q 3 k
1 6 6 1	Q 1 q	H	M e	Q 3 l
1 6 6 2	Q 1 q	H	M e	Q 3 m
1 6 6 3	Q 1 q	H	M e	Q 3 n
1 6 6 4	Q 1 q	H	M e	Q 3 o

1665	Q1 q	H	Me	Q3 p
1666	Q1 q	H	Me	Q3 q
1667	Q1 q	Me	H	Q3 a
1668	Q1 q	Me	H	Q3 b
1669	Q1 q	Me	H	Q3 c
1670	Q1 q	Me	H	Q3 d
1671	Q1 q	Me	H	Q3 e
1672	Q1 q	Me	H	Q3 f
1673	Q1 q	Me	H	Q3 g
1674	Q1 q	Me	H	Q3 h
1675	Q1 q	Me	H	Q3 i
1676	Q1 q	Me	H	Q3 j
1677	Q1 q	Me	H	Q3 k
1678	Q1 q	Me	H	Q3 l
1679	Q1 q	Me	H	Q3 m
1680	Q1 q	Me	H	Q3 n
1681	Q1 q	Me	H	Q3 o
1682	Q1 q	Me	H	Q3 p
1683	Q1 q	Me	H	Q3 q
1684	Q1 q	Me	Me	Q3 a
1685	Q1 q	Me	Me	Q3 b
1686	Q1 q	Me	Me	Q3 c
1687	Q1 q	Me	Me	Q3 d
1688	Q1 q	Me	Me	Q3 e
1689	Q1 q	Me	Me	Q3 f
1690	Q1 q	Me	Me	Q3 g
1691	Q1 q	Me	Me	Q3 h
1692	Q1 q	Me	Me	Q3 i
1693	Q1 q	Me	Me	Q3 j
1694	Q1 q	Me	Me	Q3 k
1695	Q1 q	Me	Me	Q3 l
1696	Q1 q	Me	Me	Q3 m
1697	Q1 q	Me	Me	Q3 n
1698	Q1 q	Me	Me	Q3 o
1699	Q1 q	Me	Me	Q3 p
1700	Q1 q	Me	Me	Q3 q
1701	Q1 q	CF3	H	Q3 a
1702	Q1 q	CF3	H	Q3 b
1703	Q1 q	CF3	H	Q3 c
1704	Q1 q	CF3	H	Q3 d
1705	Q1 q	CF3	H	Q3 e
1706	Q1 q	CF3	H	Q3 f
1707	Q1 q	CF3	H	Q3 g
1708	Q1 q	CF3	H	Q3 h
1709	Q1 q	CF3	H	Q3 i
1710	Q1 q	CF3	H	Q3 j
1711	Q1 q	CF3	H	Q3 k
1712	Q1 q	CF3	H	Q3 l
1713	Q1 q	CF3	H	Q3 m
1714	Q1 q	CF3	H	Q3 n

1 7 1 5	Q 1 q	C F 3	H	Q 3 o
1 7 1 6	Q 1 q	C F 3	H	Q 3 p
1 7 1 7	Q 1 q	C F 3	H	Q 3 q
1 7 1 8	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 a
1 7 1 9	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 b
1 7 2 0	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 c
1 7 2 1	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 d
1 7 2 2	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 e
1 7 2 3	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 f
1 7 2 4	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 g
1 7 2 5	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 h
1 7 2 6	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 i
1 7 2 7	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 j
1 7 2 8	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 k
1 7 2 9	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 l
1 7 3 0	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 m
1 7 3 1	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 n
1 7 3 2	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 o
1 7 3 3	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 p
1 7 3 4	Q 1 q	C F 3	M e	Q 3 q
1 7 3 5	Q 1 r	H	H	Q 3 a
1 7 3 6	Q 1 r	H	H	Q 3 b
1 7 3 7	Q 1 r	H	H	Q 3 c
1 7 3 8	Q 1 r	H	H	Q 3 d
1 7 3 9	Q 1 r	H	H	Q 3 e
1 7 4 0	Q 1 r	H	H	Q 3 f
1 7 4 1	Q 1 r	H	H	Q 3 g
1 7 4 2	Q 1 r	H	H	Q 3 h
1 7 4 3	Q 1 r	H	H	Q 3 i
1 7 4 4	Q 1 r	H	H	Q 3 j
1 7 4 5	Q 1 r	H	H	Q 3 k
1 7 4 6	Q 1 r	H	H	Q 3 l
1 7 4 7	Q 1 r	H	H	Q 3 m
1 7 4 8	Q 1 r	H	H	Q 3 n
1 7 4 9	Q 1 r	H	H	Q 3 o
1 7 5 0	Q 1 r	H	H	Q 3 p
1 7 5 1	Q 1 r	H	H	Q 3 q
1 7 5 2	Q 1 r	H	M e	Q 3 a
1 7 5 3	Q 1 r	H	M e	Q 3 b
1 7 5 4	Q 1 r	H	M e	Q 3 c
1 7 5 5	Q 1 r	H	M e	Q 3 d
1 7 5 6	Q 1 r	H	M e	Q 3 e
1 7 5 7	Q 1 r	H	M e	Q 3 f
1 7 5 8	Q 1 r	H	M e	Q 3 g
1 7 5 9	Q 1 r	H	M e	Q 3 h
1 7 6 0	Q 1 r	H	M e	Q 3 i
1 7 6 1	Q 1 r	H	M e	Q 3 j
1 7 6 2	Q 1 r	H	M e	Q 3 k
1 7 6 3	Q 1 r	H	M e	Q 3 l
1 7 6 4	Q 1 r	H	M e	Q 3 m

1 7 6 5	Q 1 r	H	Me	Q 3 n
1 7 6 6	Q 1 r	H	Me	Q 3 o
1 7 6 7	Q 1 r	H	Me	Q 3 p
1 7 6 8	Q 1 r	H	Me	Q 3 q
1 7 6 9	Q 1 r	Me	H	Q 3 a
1 7 7 0	Q 1 r	Me	H	Q 3 b
1 7 7 1	Q 1 r	Me	H	Q 3 c
1 7 7 2	Q 1 r	Me	H	Q 3 d
1 7 7 3	Q 1 r	Me	H	Q 3 e
1 7 7 4	Q 1 r	Me	H	Q 3 f
1 7 7 5	Q 1 r	Me	H	Q 3 g
1 7 7 6	Q 1 r	Me	H	Q 3 h
1 7 7 7	Q 1 r	Me	H	Q 3 i
1 7 7 8	Q 1 r	Me	H	Q 3 j
1 7 7 9	Q 1 r	Me	H	Q 3 k
1 7 8 0	Q 1 r	Me	H	Q 3 l
1 7 8 1	Q 1 r	Me	H	Q 3 m
1 7 8 2	Q 1 r	Me	H	Q 3 n
1 7 8 3	Q 1 r	Me	H	Q 3 o
1 7 8 4	Q 1 r	Me	H	Q 3 p
1 7 8 5	Q 1 r	Me	H	Q 3 q
1 7 8 6	Q 1 r	Me	Me	Q 3 a
1 7 8 7	Q 1 r	Me	Me	Q 3 b
1 7 8 8	Q 1 r	Me	Me	Q 3 c
1 7 8 9	Q 1 r	Me	Me	Q 3 d
1 7 9 0	Q 1 r	Me	Me	Q 3 e
1 7 9 1	Q 1 r	Me	Me	Q 3 f
1 7 9 2	Q 1 r	Me	Me	Q 3 g
1 7 9 3	Q 1 r	Me	Me	Q 3 h
1 7 9 4	Q 1 r	Me	Me	Q 3 i
1 7 9 5	Q 1 r	Me	Me	Q 3 j
1 7 9 6	Q 1 r	Me	Me	Q 3 k
1 7 9 7	Q 1 r	Me	Me	Q 3 l
1 7 9 8	Q 1 r	Me	Me	Q 3 m
1 7 9 9	Q 1 r	Me	Me	Q 3 n
1 8 0 0	Q 1 r	Me	Me	Q 3 o
1 8 0 1	Q 1 r	Me	Me	Q 3 p
1 8 0 2	Q 1 r	Me	Me	Q 3 q
1 8 0 3	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 a
1 8 0 4	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 b
1 8 0 5	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 c
1 8 0 6	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 d
1 8 0 7	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 e
1 8 0 8	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 f
1 8 0 9	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 g
1 8 1 0	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 h
1 8 1 1	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 i
1 8 1 2	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 j
1 8 1 3	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 k
1 8 1 4	Q 1 r	CF 3	H	Q 3 l

1815	Q1 r	CF3	H	Q3 m
1816	Q1 r	CF3	H	Q3 n
1817	Q1 r	CF3	H	Q3 o
1818	Q1 r	CF3	H	Q3 p
1819	Q1 r	CF3	H	Q3 q
1820	Q1 r	CF3	Me	Q3 a
1821	Q1 r	CF3	Me	Q3 b
1822	Q1 r	CF3	Me	Q3 c
1823	Q1 r	CF3	Me	Q3 d
1824	Q1 r	CF3	Me	Q3 e
1825	Q1 r	CF3	Me	Q3 f
1826	Q1 r	CF3	Me	Q3 g
1827	Q1 r	CF3	Me	Q3 h
1828	Q1 r	CF3	Me	Q3 i
1829	Q1 r	CF3	Me	Q3 j
1830	Q1 r	CF3	Me	Q3 k
1831	Q1 r	CF3	Me	Q3 l
1832	Q1 r	CF3	Me	Q3 m
1833	Q1 r	CF3	Me	Q3 n
1834	Q1 r	CF3	Me	Q3 o
1835	Q1 r	CF3	Me	Q3 p
1836	Q1 r	CF3	Me	Q3 q
1837	Q1 s	H	H	Q3 a
1838	Q1 s	H	H	Q3 b
1839	Q1 s	H	H	Q3 c
1840	Q1 s	H	H	Q3 d
1841	Q1 s	H	H	Q3 e
1842	Q1 s	H	H	Q3 f
1843	Q1 s	H	H	Q3 g
1844	Q1 s	H	H	Q3 h
1845	Q1 s	H	H	Q3 i
1846	Q1 s	H	H	Q3 j
1847	Q1 s	H	H	Q3 k
1848	Q1 s	H	H	Q3 l
1849	Q1 s	H	H	Q3 m
1850	Q1 s	H	H	Q3 n
1851	Q1 s	H	H	Q3 o
1852	Q1 s	H	H	Q3 p
1853	Q1 s	H	H	Q3 q
1854	Q1 s	H	Me	Q3 a
1855	Q1 s	H	Me	Q3 b
1856	Q1 s	H	Me	Q3 c
1857	Q1 s	H	Me	Q3 d
1858	Q1 s	H	Me	Q3 e
1859	Q1 s	H	Me	Q3 f
1860	Q1 s	H	Me	Q3 g
1861	Q1 s	H	Me	Q3 h
1862	Q1 s	H	Me	Q3 i
1863	Q1 s	H	Me	Q3 j
1864	Q1 s	H	Me	Q3 k

1865	Q1s	H	Me	Q3l
1866	Q1s	H	Me	Q3m
1867	Q1s	H	Me	Q3n
1868	Q1s	H	Me	Q3o
1869	Q1s	H	Me	Q3p
1870	Q1s	H	Me	Q3q
1871	Q1s	Me	H	Q3a
1872	Q1s	Me	H	Q3b
1873	Q1s	Me	H	Q3c
1874	Q1s	Me	H	Q3d
1875	Q1s	Me	H	Q3e
1876	Q1s	Me	H	Q3f
1877	Q1s	Me	H	Q3g
1878	Q1s	Me	H	Q3h
1879	Q1s	Me	H	Q3i
1880	Q1s	Me	H	Q3j
1881	Q1s	Me	H	Q3k
1882	Q1s	Me	H	Q3l
1883	Q1s	Me	H	Q3m
1884	Q1s	Me	H	Q3n
1885	Q1s	Me	H	Q3o
1886	Q1s	Me	H	Q3p
1887	Q1s	Me	H	Q3q
1888	Q1s	Me	Me	Q3a
1889	Q1s	Me	Me	Q3b
1890	Q1s	Me	Me	Q3c
1891	Q1s	Me	Me	Q3d
1892	Q1s	Me	Me	Q3e
1893	Q1s	Me	Me	Q3f
1894	Q1s	Me	Me	Q3g
1895	Q1s	Me	Me	Q3h
1896	Q1s	Me	Me	Q3i
1897	Q1s	Me	Me	Q3j
1898	Q1s	Me	Me	Q3k
1899	Q1s	Me	Me	Q3l
1900	Q1s	Me	Me	Q3m
1901	Q1s	Me	Me	Q3n
1902	Q1s	Me	Me	Q3o
1903	Q1s	Me	Me	Q3p
1904	Q1s	Me	Me	Q3q
1905	Q1s	CF3	H	Q3a
1906	Q1s	CF3	H	Q3b
1907	Q1s	CF3	H	Q3c
1908	Q1s	CF3	H	Q3d
1909	Q1s	CF3	H	Q3e
1910	Q1s	CF3	H	Q3f
1911	Q1s	CF3	H	Q3g
1912	Q1s	CF3	H	Q3h
1913	Q1s	CF3	H	Q3i
1914	Q1s	CF3	H	Q3j

1915	Q1 s	CF3	H	Q3 k
1916	Q1 s	CF3	H	Q3 l
1917	Q1 s	CF3	H	Q3 m
1918	Q1 s	CF3	H	Q3 n
1919	Q1 s	CF3	H	Q3 o
1920	Q1 s	CF3	H	Q3 p
1921	Q1 s	CF3	H	Q3 q
1922	Q1 s	CF3	Me	Q3 a
1923	Q1 s	CF3	Me	Q3 b
1924	Q1 s	CF3	Me	Q3 c
1925	Q1 s	CF3	Me	Q3 d
1926	Q1 s	CF3	Me	Q3 e
1927	Q1 s	CF3	Me	Q3 f
1928	Q1 s	CF3	Me	Q3 g
1929	Q1 s	CF3	Me	Q3 h
1930	Q1 s	CF3	Me	Q3 i
1931	Q1 s	CF3	Me	Q3 j
1932	Q1 s	CF3	Me	Q3 k
1933	Q1 s	CF3	Me	Q3 l
1934	Q1 s	CF3	Me	Q3 m
1935	Q1 s	CF3	Me	Q3 n
1936	Q1 s	CF3	Me	Q3 o
1937	Q1 s	CF3	Me	Q3 p
1938	Q1 s	CF3	Me	Q3 q
1939	Q1 t	H	H	Q3 a
1940	Q1 t	H	H	Q3 b
1941	Q1 t	H	H	Q3 c
1942	Q1 t	H	H	Q3 d
1943	Q1 t	H	H	Q3 e
1944	Q1 t	H	H	Q3 f
1945	Q1 t	H	H	Q3 g
1946	Q1 t	H	H	Q3 h
1947	Q1 t	H	H	Q3 i
1948	Q1 t	H	H	Q3 j
1949	Q1 t	H	H	Q3 k
1950	Q1 t	H	H	Q3 l
1951	Q1 t	H	H	Q3 m
1952	Q1 t	H	H	Q3 n
1953	Q1 t	H	H	Q3 o
1954	Q1 t	H	H	Q3 p
1955	Q1 t	H	H	Q3 q
1956	Q1 t	H	Me	Q3 a
1957	Q1 t	H	Me	Q3 b
1958	Q1 t	H	Me	Q3 c
1959	Q1 t	H	Me	Q3 d
1960	Q1 t	H	Me	Q3 e
1961	Q1 t	H	Me	Q3 f
1962	Q1 t	H	Me	Q3 g
1963	Q1 t	H	Me	Q3 h
1964	Q1 t	H	Me	Q3 i

1965	Q1 t	H	Me	Q3 j
1966	Q1 t	H	Me	Q3 k
1967	Q1 t	H	Me	Q3 l
1968	Q1 t	H	Me	Q3 m
1969	Q1 t	H	Me	Q3 n
1970	Q1 t	H	Me	Q3 o
1971	Q1 t	H	Me	Q3 p
1972	Q1 t	H	Me	Q3 q
1973	Q1 t	Me	H	Q3 a
1974	Q1 t	Me	H	Q3 b
1975	Q1 t	Me	H	Q3 c
1976	Q1 t	Me	H	Q3 d
1977	Q1 t	Me	H	Q3 e
1978	Q1 t	Me	H	Q3 f
1979	Q1 t	Me	H	Q3 g
1980	Q1 t	Me	H	Q3 h
1981	Q1 t	Me	H	Q3 i
1982	Q1 t	Me	H	Q3 j
1983	Q1 t	Me	H	Q3 k
1984	Q1 t	Me	H	Q3 l
1985	Q1 t	Me	H	Q3 m
1986	Q1 t	Me	H	Q3 n
1987	Q1 t	Me	H	Q3 o
1988	Q1 t	Me	H	Q3 p
1989	Q1 t	Me	H	Q3 q
1990	Q1 t	Me	Me	Q3 a
1991	Q1 t	Me	Me	Q3 b
1992	Q1 t	Me	Me	Q3 c
1993	Q1 t	Me	Me	Q3 d
1994	Q1 t	Me	Me	Q3 e
1995	Q1 t	Me	Me	Q3 f
1996	Q1 t	Me	Me	Q3 g
1997	Q1 t	Me	Me	Q3 h
1998	Q1 t	Me	Me	Q3 i
1999	Q1 t	Me	Me	Q3 j
2000	Q1 t	Me	Me	Q3 k
2001	Q1 t	Me	Me	Q3 l
2002	Q1 t	Me	Me	Q3 m
2003	Q1 t	Me	Me	Q3 n
2004	Q1 t	Me	Me	Q3 o
2005	Q1 t	Me	Me	Q3 p
2006	Q1 t	Me	Me	Q3 q
2007	Q1 t	CF3	H	Q3 a
2008	Q1 t	CF3	H	Q3 b
2009	Q1 t	CF3	H	Q3 c
2010	Q1 t	CF3	H	Q3 d
2011	Q1 t	CF3	H	Q3 e
2012	Q1 t	CF3	H	Q3 f
2013	Q1 t	CF3	H	Q3 g
2014	Q1 t	CF3	H	Q3 h

2015	Q1 t	CF3	H	Q3 i
2016	Q1 t	CF3	H	Q3 j
2017	Q1 t	CF3	H	Q3 k
2018	Q1 t	CF3	H	Q3 l
2019	Q1 t	CF3	H	Q3 m
2020	Q1 t	CF3	H	Q3 n
2021	Q1 t	CF3	H	Q3 o
2022	Q1 t	CF3	H	Q3 p
2023	Q1 t	CF3	H	Q3 q
2024	Q1 t	CF3	Me	Q3 a
2025	Q1 t	CF3	Me	Q3 b
2026	Q1 t	CF3	Me	Q3 c
2027	Q1 t	CF3	Me	Q3 d
2028	Q1 t	CF3	Me	Q3 e
2029	Q1 t	CF3	Me	Q3 f
2030	Q1 t	CF3	Me	Q3 g
2031	Q1 t	CF3	Me	Q3 h
2032	Q1 t	CF3	Me	Q3 i
2033	Q1 t	CF3	Me	Q3 j
2034	Q1 t	CF3	Me	Q3 k
2035	Q1 t	CF3	Me	Q3 l
2036	Q1 t	CF3	Me	Q3 m
2037	Q1 t	CF3	Me	Q3 n
2038	Q1 t	CF3	Me	Q3 o
2039	Q1 t	CF3	Me	Q3 p
2040	Q1 t	CF3	Me	Q3 q
2041	Q1 u	H	H	Q3 a
2042	Q1 u	H	H	Q3 b
2043	Q1 u	H	H	Q3 c
2044	Q1 u	H	H	Q3 d
2045	Q1 u	H	H	Q3 e
2046	Q1 u	H	H	Q3 f
2047	Q1 u	H	H	Q3 g
2048	Q1 u	H	H	Q3 h
2049	Q1 u	H	H	Q3 i
2050	Q1 u	H	H	Q3 j
2051	Q1 u	H	H	Q3 k
2052	Q1 u	H	H	Q3 l
2053	Q1 u	H	H	Q3 m
2054	Q1 u	H	H	Q3 n
2055	Q1 u	H	H	Q3 o
2056	Q1 u	H	H	Q3 p
2057	Q1 u	H	H	Q3 q
2058	Q1 u	H	Me	Q3 a
2059	Q1 u	H	Me	Q3 b
2060	Q1 u	H	Me	Q3 c
2061	Q1 u	H	Me	Q3 d
2062	Q1 u	H	Me	Q3 e
2063	Q1 u	H	Me	Q3 f
2064	Q1 u	H	Me	Q3 g

2065	Q1u	H	Me	Q3h
2066	Q1u	H	Me	Q3i
2067	Q1u	H	Me	Q3j
2068	Q1u	H	Me	Q3k
2069	Q1u	H	Me	Q3l
2070	Q1u	H	Me	Q3m
2071	Q1u	H	Me	Q3n
2072	Q1u	H	Me	Q3o
2073	Q1u	H	Me	Q3p
2074	Q1u	H	Me	Q3q
2075	Q1u	Me	H	Q3a
2076	Q1u	Me	H	Q3b
2077	Q1u	Me	H	Q3c
2078	Q1u	Me	H	Q3d
2079	Q1u	Me	H	Q3e
2080	Q1u	Me	H	Q3f
2081	Q1u	Me	H	Q3g
2082	Q1u	Me	H	Q3h
2083	Q1u	Me	H	Q3i
2084	Q1u	Me	H	Q3j
2085	Q1u	Me	H	Q3k
2086	Q1u	Me	H	Q3l
2087	Q1u	Me	H	Q3m
2088	Q1u	Me	H	Q3n
2089	Q1u	Me	H	Q3o
2090	Q1u	Me	H	Q3p
2091	Q1u	Me	H	Q3q
2092	Q1u	Me	Me	Q3a
2093	Q1u	Me	Me	Q3b
2094	Q1u	Me	Me	Q3c
2095	Q1u	Me	Me	Q3d
2096	Q1u	Me	Me	Q3e
2097	Q1u	Me	Me	Q3f
2098	Q1u	Me	Me	Q3g
2099	Q1u	Me	Me	Q3h
2100	Q1u	Me	Me	Q3i
2101	Q1u	Me	Me	Q3j
2102	Q1u	Me	Me	Q3k
2103	Q1u	Me	Me	Q3l
2104	Q1u	Me	Me	Q3m
2105	Q1u	Me	Me	Q3n
2106	Q1u	Me	Me	Q3o
2107	Q1u	Me	Me	Q3p
2108	Q1u	Me	Me	Q3q
2109	Q1u	CF3	H	Q3a
2110	Q1u	CF3	H	Q3b
2111	Q1u	CF3	H	Q3c
2112	Q1u	CF3	H	Q3d
2113	Q1u	CF3	H	Q3e
2114	Q1u	CF3	H	Q3f

2 1 1 5	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 g
2 1 1 6	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 h
2 1 1 7	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 i
2 1 1 8	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 j
2 1 1 9	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 k
2 1 2 0	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 l
2 1 2 1	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 m
2 1 2 2	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 n
2 1 2 3	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 o
2 1 2 4	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 p
2 1 2 5	Q 1 u	C F 3	H	Q 3 q
2 1 2 6	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 a
2 1 2 7	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 b
2 1 2 8	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 c
2 1 2 9	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 d
2 1 3 0	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 e
2 1 3 1	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 f
2 1 3 2	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 g
2 1 3 3	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 h
2 1 3 4	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 i
2 1 3 5	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 j
2 1 3 6	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 k
2 1 3 7	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 l
2 1 3 8	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 m
2 1 3 9	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 n
2 1 4 0	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 o
2 1 4 1	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 p
2 1 4 2	Q 1 u	C F 3	M e	Q 3 q
2 1 4 3	Q 1 v	H	H	Q 3 a
2 1 4 4	Q 1 v	H	H	Q 3 b
2 1 4 5	Q 1 v	H	H	Q 3 c
2 1 4 6	Q 1 v	H	H	Q 3 d
2 1 4 7	Q 1 v	H	H	Q 3 e
2 1 4 8	Q 1 v	H	H	Q 3 f
2 1 4 9	Q 1 v	H	H	Q 3 g
2 1 5 0	Q 1 v	H	H	Q 3 h
2 1 5 1	Q 1 v	H	H	Q 3 i
2 1 5 2	Q 1 v	H	H	Q 3 j
2 1 5 3	Q 1 v	H	H	Q 3 k
2 1 5 4	Q 1 v	H	H	Q 3 l
2 1 5 5	Q 1 v	H	H	Q 3 m
2 1 5 6	Q 1 v	H	H	Q 3 n
2 1 5 7	Q 1 v	H	H	Q 3 o
2 1 5 8	Q 1 v	H	H	Q 3 p
2 1 5 9	Q 1 v	H	H	Q 3 q
2 1 6 0	Q 1 v	H	M e	Q 3 a
2 1 6 1	Q 1 v	H	M e	Q 3 b
2 1 6 2	Q 1 v	H	M e	Q 3 c
2 1 6 3	Q 1 v	H	M e	Q 3 d
2 1 6 4	Q 1 v	H	M e	Q 3 e

2 1 6 5	Q 1 v	H	Me	Q 3 f
2 1 6 6	Q 1 v	H	Me	Q 3 g
2 1 6 7	Q 1 v	H	Me	Q 3 h
2 1 6 8	Q 1 v	H	Me	Q 3 i
2 1 6 9	Q 1 v	H	Me	Q 3 j
2 1 7 0	Q 1 v	H	Me	Q 3 k
2 1 7 1	Q 1 v	H	Me	Q 3 l
2 1 7 2	Q 1 v	H	Me	Q 3 m
2 1 7 3	Q 1 v	H	Me	Q 3 n
2 1 7 4	Q 1 v	H	Me	Q 3 o
2 1 7 5	Q 1 v	H	Me	Q 3 p
2 1 7 6	Q 1 v	H	Me	Q 3 q
2 1 7 7	Q 1 v	Me	H	Q 3 a
2 1 7 8	Q 1 v	Me	H	Q 3 b
2 1 7 9	Q 1 v	Me	H	Q 3 c
2 1 8 0	Q 1 v	Me	H	Q 3 d
2 1 8 1	Q 1 v	Me	H	Q 3 e
2 1 8 2	Q 1 v	Me	H	Q 3 f
2 1 8 3	Q 1 v	Me	H	Q 3 g
2 1 8 4	Q 1 v	Me	H	Q 3 h
2 1 8 5	Q 1 v	Me	H	Q 3 i
2 1 8 6	Q 1 v	Me	H	Q 3 j
2 1 8 7	Q 1 v	Me	H	Q 3 k
2 1 8 8	Q 1 v	Me	H	Q 3 l
2 1 8 9	Q 1 v	Me	H	Q 3 m
2 1 9 0	Q 1 v	Me	H	Q 3 n
2 1 9 1	Q 1 v	Me	H	Q 3 o
2 1 9 2	Q 1 v	Me	H	Q 3 p
2 1 9 3	Q 1 v	Me	H	Q 3 q
2 1 9 4	Q 1 v	Me	Me	Q 3 a
2 1 9 5	Q 1 v	Me	Me	Q 3 b
2 1 9 6	Q 1 v	Me	Me	Q 3 c
2 1 9 7	Q 1 v	Me	Me	Q 3 d
2 1 9 8	Q 1 v	Me	Me	Q 3 e
2 1 9 9	Q 1 v	Me	Me	Q 3 f
2 2 0 0	Q 1 v	Me	Me	Q 3 g
2 2 0 1	Q 1 v	Me	Me	Q 3 h
2 2 0 2	Q 1 v	Me	Me	Q 3 i
2 2 0 3	Q 1 v	Me	Me	Q 3 j
2 2 0 4	Q 1 v	Me	Me	Q 3 k
2 2 0 5	Q 1 v	Me	Me	Q 3 l
2 2 0 6	Q 1 v	Me	Me	Q 3 m
2 2 0 7	Q 1 v	Me	Me	Q 3 n
2 2 0 8	Q 1 v	Me	Me	Q 3 o
2 2 0 9	Q 1 v	Me	Me	Q 3 p
2 2 1 0	Q 1 v	Me	Me	Q 3 q
2 2 1 1	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 a
2 2 1 2	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 b
2 2 1 3	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 c
2 2 1 4	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 d

2 2 1 5	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 e
2 2 1 6	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 f
2 2 1 7	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 g
2 2 1 8	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 h
2 2 1 9	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 i
2 2 2 0	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 j
2 2 2 1	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 k
2 2 2 2	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 l
2 2 2 3	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 m
2 2 2 4	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 n
2 2 2 5	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 o
2 2 2 6	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 p
2 2 2 7	Q 1 v	C F 3	H	Q 3 q
2 2 2 8	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 a
2 2 2 9	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 b
2 2 3 0	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 c
2 2 3 1	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 d
2 2 3 2	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 e
2 2 3 3	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 f
2 2 3 4	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 g
2 2 3 5	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 h
2 2 3 6	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 i
2 2 3 7	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 j
2 2 3 8	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 k
2 2 3 9	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 l
2 2 4 0	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 m
2 2 4 1	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 n
2 2 4 2	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 o
2 2 4 3	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 p
2 2 4 4	Q 1 v	C F 3	Me	Q 3 q
2 2 4 5	Q 1 w	H	H	Q 3 a
2 2 4 6	Q 1 w	H	H	Q 3 b
2 2 4 7	Q 1 w	H	H	Q 3 c
2 2 4 8	Q 1 w	H	H	Q 3 d
2 2 4 9	Q 1 w	H	H	Q 3 e
2 2 5 0	Q 1 w	H	H	Q 3 f
2 2 5 1	Q 1 w	H	H	Q 3 g
2 2 5 2	Q 1 w	H	H	Q 3 h
2 2 5 3	Q 1 w	H	H	Q 3 i
2 2 5 4	Q 1 w	H	H	Q 3 j
2 2 5 5	Q 1 w	H	H	Q 3 k
2 2 5 6	Q 1 w	H	H	Q 3 l
2 2 5 7	Q 1 w	H	H	Q 3 m
2 2 5 8	Q 1 w	H	H	Q 3 n
2 2 5 9	Q 1 w	H	H	Q 3 o
2 2 6 0	Q 1 w	H	H	Q 3 p
2 2 6 1	Q 1 w	H	H	Q 3 q
2 2 6 2	Q 1 w	H	Me	Q 3 a
2 2 6 3	Q 1 w	H	Me	Q 3 b
2 2 6 4	Q 1 w	H	Me	Q 3 c

2 2 6 5	Q 1 w	H	M e	Q 3 d
2 2 6 6	Q 1 w	H	M e	Q 3 e
2 2 6 7	Q 1 w	H	M e	Q 3 f
2 2 6 8	Q 1 w	H	M e	Q 3 g
2 2 6 9	Q 1 w	H	M e	Q 3 h
2 2 7 0	Q 1 w	H	M e	Q 3 i
2 2 7 1	Q 1 w	H	M e	Q 3 j
2 2 7 2	Q 1 w	H	M e	Q 3 k
2 2 7 3	Q 1 w	H	M e	Q 3 l
2 2 7 4	Q 1 w	H	M e	Q 3 m
2 2 7 5	Q 1 w	H	M e	Q 3 n
2 2 7 6	Q 1 w	H	M e	Q 3 o
2 2 7 7	Q 1 w	H	M e	Q 3 p
2 2 7 8	Q 1 w	H	M e	Q 3 q
2 2 7 9	Q 1 w	M e	H	Q 3 a
2 2 8 0	Q 1 w	M e	H	Q 3 b
2 2 8 1	Q 1 w	M e	H	Q 3 c
2 2 8 2	Q 1 w	M e	H	Q 3 d
2 2 8 3	Q 1 w	M e	H	Q 3 e
2 2 8 4	Q 1 w	M e	H	Q 3 f
2 2 8 5	Q 1 w	M e	H	Q 3 g
2 2 8 6	Q 1 w	M e	H	Q 3 h
2 2 8 7	Q 1 w	M e	H	Q 3 i
2 2 8 8	Q 1 w	M e	H	Q 3 j
2 2 8 9	Q 1 w	M e	H	Q 3 k
2 2 9 0	Q 1 w	M e	H	Q 3 l
2 2 9 1	Q 1 w	M e	H	Q 3 m
2 2 9 2	Q 1 w	M e	H	Q 3 n
2 2 9 3	Q 1 w	M e	H	Q 3 o
2 2 9 4	Q 1 w	M e	H	Q 3 p
2 2 9 5	Q 1 w	M e	H	Q 3 q
2 2 9 6	Q 1 w	M e	M e	Q 3 a
2 2 9 7	Q 1 w	M e	M e	Q 3 b
2 2 9 8	Q 1 w	M e	M e	Q 3 c
2 2 9 9	Q 1 w	M e	M e	Q 3 d
2 3 0 0	Q 1 w	M e	M e	Q 3 e
2 3 0 1	Q 1 w	M e	M e	Q 3 f
2 3 0 2	Q 1 w	M e	M e	Q 3 g
2 3 0 3	Q 1 w	M e	M e	Q 3 h
2 3 0 4	Q 1 w	M e	M e	Q 3 i
2 3 0 5	Q 1 w	M e	M e	Q 3 j
2 3 0 6	Q 1 w	M e	M e	Q 3 k
2 3 0 7	Q 1 w	M e	M e	Q 3 l
2 3 0 8	Q 1 w	M e	M e	Q 3 m
2 3 0 9	Q 1 w	M e	M e	Q 3 n
2 3 1 0	Q 1 w	M e	M e	Q 3 o
2 3 1 1	Q 1 w	M e	M e	Q 3 p
2 3 1 2	Q 1 w	M e	M e	Q 3 q
2 3 1 3	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 a
2 3 1 4	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 b

2 3 1 5	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 c
2 3 1 6	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 d
2 3 1 7	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 e
2 3 1 8	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 f
2 3 1 9	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 g
2 3 2 0	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 h
2 3 2 1	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 i
2 3 2 2	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 j
2 3 2 3	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 k
2 3 2 4	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 l
2 3 2 5	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 m
2 3 2 6	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 n
2 3 2 7	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 o
2 3 2 8	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 p
2 3 2 9	Q 1 w	C F 3	H	Q 3 q
2 3 3 0	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 a
2 3 3 1	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 b
2 3 3 2	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 c
2 3 3 3	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 d
2 3 3 4	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 e
2 3 3 5	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 f
2 3 3 6	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 g
2 3 3 7	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 h
2 3 3 8	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 i
2 3 3 9	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 j
2 3 4 0	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 k
2 3 4 1	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 l
2 3 4 2	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 m
2 3 4 3	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 n
2 3 4 4	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 o
2 3 4 5	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 p
2 3 4 6	Q 1 w	C F 3	M e	Q 3 q
2 3 4 7	Q 1 x	H	H	Q 3 a
2 3 4 8	Q 1 x	H	H	Q 3 b
2 3 4 9	Q 1 x	H	H	Q 3 c
2 3 5 0	Q 1 x	H	H	Q 3 d
2 3 5 1	Q 1 x	H	H	Q 3 e
2 3 5 2	Q 1 x	H	H	Q 3 f
2 3 5 3	Q 1 x	H	H	Q 3 g
2 3 5 4	Q 1 x	H	H	Q 3 h
2 3 5 5	Q 1 x	H	H	Q 3 i
2 3 5 6	Q 1 x	H	H	Q 3 j
2 3 5 7	Q 1 x	H	H	Q 3 k
2 3 5 8	Q 1 x	H	H	Q 3 l
2 3 5 9	Q 1 x	H	H	Q 3 m
2 3 6 0	Q 1 x	H	H	Q 3 n
2 3 6 1	Q 1 x	H	H	Q 3 o
2 3 6 2	Q 1 x	H	H	Q 3 p
2 3 6 3	Q 1 x	H	H	Q 3 q
2 3 6 4	Q 1 x	H	M e	Q 3 a

2365	Q1 x	H	Me	Q3 b
2366	Q1 x	H	Me	Q3 c
2367	Q1 x	H	Me	Q3 d
2368	Q1 x	H	Me	Q3 e
2369	Q1 x	H	Me	Q3 f
2370	Q1 x	H	Me	Q3 g
2371	Q1 x	H	Me	Q3 h
2372	Q1 x	H	Me	Q3 i
2373	Q1 x	H	Me	Q3 j
2374	Q1 x	H	Me	Q3 k
2375	Q1 x	H	Me	Q3 l
2376	Q1 x	H	Me	Q3 m
2377	Q1 x	H	Me	Q3 n
2378	Q1 x	H	Me	Q3 o
2379	Q1 x	H	Me	Q3 p
2380	Q1 x	H	Me	Q3 q
2381	Q1 x	Me	H	Q3 a
2382	Q1 x	Me	H	Q3 b
2383	Q1 x	Me	H	Q3 c
2384	Q1 x	Me	H	Q3 d
2385	Q1 x	Me	H	Q3 e
2386	Q1 x	Me	H	Q3 f
2387	Q1 x	Me	H	Q3 g
2388	Q1 x	Me	H	Q3 h
2389	Q1 x	Me	H	Q3 i
2390	Q1 x	Me	H	Q3 j
2391	Q1 x	Me	H	Q3 k
2392	Q1 x	Me	H	Q3 l
2393	Q1 x	Me	H	Q3 m
2394	Q1 x	Me	H	Q3 n
2395	Q1 x	Me	H	Q3 o
2396	Q1 x	Me	H	Q3 p
2397	Q1 x	Me	H	Q3 q
2398	Q1 x	Me	Me	Q3 a
2399	Q1 x	Me	Me	Q3 b
2400	Q1 x	Me	Me	Q3 c
2401	Q1 x	Me	Me	Q3 d
2402	Q1 x	Me	Me	Q3 e
2403	Q1 x	Me	Me	Q3 f
2404	Q1 x	Me	Me	Q3 g
2405	Q1 x	Me	Me	Q3 h
2406	Q1 x	Me	Me	Q3 i
2407	Q1 x	Me	Me	Q3 j
2408	Q1 x	Me	Me	Q3 k
2409	Q1 x	Me	Me	Q3 l
2410	Q1 x	Me	Me	Q3 m
2411	Q1 x	Me	Me	Q3 n
2412	Q1 x	Me	Me	Q3 o
2413	Q1 x	Me	Me	Q3 p
2414	Q1 x	Me	Me	Q3 q

2415	Q1 x	CF3	H	Q3 a
2416	Q1 x	CF3	H	Q3 b
2417	Q1 x	CF3	H	Q3 c
2418	Q1 x	CF3	H	Q3 d
2419	Q1 x	CF3	H	Q3 e
2420	Q1 x	CF3	H	Q3 f
2421	Q1 x	CF3	H	Q3 g
2422	Q1 x	CF3	H	Q3 h
2423	Q1 x	CF3	H	Q3 i
2424	Q1 x	CF3	H	Q3 j
2425	Q1 x	CF3	H	Q3 k
2426	Q1 x	CF3	H	Q3 l
2427	Q1 x	CF3	H	Q3 m
2428	Q1 x	CF3	H	Q3 n
2429	Q1 x	CF3	H	Q3 o
2430	Q1 x	CF3	H	Q3 p
2431	Q1 x	CF3	H	Q3 q
2432	Q1 x	CF3	Me	Q3 a
2433	Q1 x	CF3	Me	Q3 b
2434	Q1 x	CF3	Me	Q3 c
2435	Q1 x	CF3	Me	Q3 d
2436	Q1 x	CF3	Me	Q3 e
2437	Q1 x	CF3	Me	Q3 f
2438	Q1 x	CF3	Me	Q3 g
2439	Q1 x	CF3	Me	Q3 h
2440	Q1 x	CF3	Me	Q3 i
2441	Q1 x	CF3	Me	Q3 j
2442	Q1 x	CF3	Me	Q3 k
2443	Q1 x	CF3	Me	Q3 l
2444	Q1 x	CF3	Me	Q3 m
2445	Q1 x	CF3	Me	Q3 n
2446	Q1 x	CF3	Me	Q3 o
2447	Q1 x	CF3	Me	Q3 p
2448	Q1 x	CF3	Me	Q3 q
2449	Q1 y	H	H	Q3 a
2450	Q1 y	H	H	Q3 b
2451	Q1 y	H	H	Q3 c
2452	Q1 y	H	H	Q3 d
2453	Q1 y	H	H	Q3 e
2454	Q1 y	H	H	Q3 f
2455	Q1 y	H	H	Q3 g
2456	Q1 y	H	H	Q3 h
2457	Q1 y	H	H	Q3 i
2458	Q1 y	H	H	Q3 j
2459	Q1 y	H	H	Q3 k
2460	Q1 y	H	H	Q3 l
2461	Q1 y	H	H	Q3 m
2462	Q1 y	H	H	Q3 n
2463	Q1 y	H	H	Q3 o
2464	Q1 y	H	H	Q3 p

2 4 6 5	Q 1 y	H	H	Q 3 q
2 4 6 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 a
2 4 6 7	Q 1 y	H	Me	Q 3 b
2 4 6 8	Q 1 y	H	Me	Q 3 c
2 4 6 9	Q 1 y	H	Me	Q 3 d
2 4 7 0	Q 1 y	H	Me	Q 3 e
2 4 7 1	Q 1 y	H	Me	Q 3 f
2 4 7 2	Q 1 y	H	Me	Q 3 g
2 4 7 3	Q 1 y	H	Me	Q 3 h
2 4 7 4	Q 1 y	H	Me	Q 3 i
2 4 7 5	Q 1 y	H	Me	Q 3 j
2 4 7 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 k
2 4 7 7	Q 1 y	H	Me	Q 3 l
2 4 7 8	Q 1 y	H	Me	Q 3 m
2 4 7 9	Q 1 y	H	Me	Q 3 n
2 4 8 0	Q 1 y	H	Me	Q 3 o
2 4 8 1	Q 1 y	H	Me	Q 3 p
2 4 8 2	Q 1 y	H	Me	Q 3 q
2 4 8 3	Q 1 y	Me	H	Q 3 a
2 4 8 4	Q 1 y	Me	H	Q 3 b
2 4 8 5	Q 1 y	Me	H	Q 3 c
2 4 8 6	Q 1 y	Me	H	Q 3 d
2 4 8 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 e
2 4 8 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 f
2 4 8 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 g
2 4 9 0	Q 1 y	Me	H	Q 3 h
2 4 9 1	Q 1 y	Me	H	Q 3 i
2 4 9 2	Q 1 y	Me	H	Q 3 j
2 4 9 3	Q 1 y	Me	H	Q 3 k
2 4 9 4	Q 1 y	Me	H	Q 3 l
2 4 9 5	Q 1 y	Me	H	Q 3 m
2 4 9 6	Q 1 y	Me	H	Q 3 n
2 4 9 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 o
2 4 9 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 p
2 4 9 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 q
2 5 0 0	Q 1 y	Me	Me	Q 3 a
2 5 0 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 b
2 5 0 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 c
2 5 0 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 d
2 5 0 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 e
2 5 0 5	Q 1 y	Me	Me	Q 3 f
2 5 0 6	Q 1 y	Me	Me	Q 3 g
2 5 0 7	Q 1 y	Me	Me	Q 3 h
2 5 0 8	Q 1 y	Me	Me	Q 3 i
2 5 0 9	Q 1 y	Me	Me	Q 3 j
2 5 1 0	Q 1 y	Me	Me	Q 3 k
2 5 1 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 l
2 5 1 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 m
2 5 1 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 n
2 5 1 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 o

2515	Q1 y	Me	Me	Q3 p
2516	Q1 y	Me	Me	Q3 q
2517	Q1 y	CF3	H	Q3 a
2518	Q1 y	CF3	H	Q3 b
2519	Q1 y	CF3	H	Q3 c
2520	Q1 y	CF3	H	Q3 d
2521	Q1 y	CF3	H	Q3 e
2522	Q1 y	CF3	H	Q3 f
2523	Q1 y	CF3	H	Q3 g
2524	Q1 y	CF3	H	Q3 h
2525	Q1 y	CF3	H	Q3 i
2526	Q1 y	CF3	H	Q3 j
2527	Q1 y	CF3	H	Q3 k
2528	Q1 y	CF3	H	Q3 l
2529	Q1 y	CF3	H	Q3 m
2530	Q1 y	CF3	H	Q3 n
2531	Q1 y	CF3	H	Q3 o
2532	Q1 y	CF3	H	Q3 p
2533	Q1 y	CF3	H	Q3 q
2534	Q1 y	CF3	Me	Q3 a
2535	Q1 y	CF3	Me	Q3 b
2536	Q1 y	CF3	Me	Q3 c
2537	Q1 y	CF3	Me	Q3 d
2538	Q1 y	CF3	Me	Q3 e
2539	Q1 y	CF3	Me	Q3 f
2540	Q1 y	CF3	Me	Q3 g
2541	Q1 y	CF3	Me	Q3 h
2542	Q1 y	CF3	Me	Q3 i
2543	Q1 y	CF3	Me	Q3 j
2544	Q1 y	CF3	Me	Q3 k
2545	Q1 y	CF3	Me	Q3 l
2546	Q1 y	CF3	Me	Q3 m
2547	Q1 y	CF3	Me	Q3 n
2548	Q1 y	CF3	Me	Q3 o
2549	Q1 y	CF3	Me	Q3 p
2550	Q1 y	CF3	Me	Q3 q
2551	Q1 z	H	H	Q3 a
2552	Q1 z	H	H	Q3 b
2553	Q1 z	H	H	Q3 c
2554	Q1 z	H	H	Q3 d
2555	Q1 z	H	H	Q3 e
2556	Q1 z	H	H	Q3 f
2557	Q1 z	H	H	Q3 g
2558	Q1 z	H	H	Q3 h
2559	Q1 z	H	H	Q3 i
2560	Q1 z	H	H	Q3 j
2561	Q1 z	H	H	Q3 k
2562	Q1 z	H	H	Q3 l
2563	Q1 z	H	H	Q3 m
2564	Q1 z	H	H	Q3 n

2 5 6 5	Q 1 z	H	H	Q 3 o
2 5 6 6	Q 1 z	H	H	Q 3 p
2 5 6 7	Q 1 z	H	H	Q 3 q
2 5 6 8	Q 1 z	H	Me	Q 3 a
2 5 6 9	Q 1 z	H	Me	Q 3 b
2 5 7 0	Q 1 z	H	Me	Q 3 c
2 5 7 1	Q 1 z	H	Me	Q 3 d
2 5 7 2	Q 1 z	H	Me	Q 3 e
2 5 7 3	Q 1 z	H	Me	Q 3 f
2 5 7 4	Q 1 z	H	Me	Q 3 g
2 5 7 5	Q 1 z	H	Me	Q 3 h
2 5 7 6	Q 1 z	H	Me	Q 3 i
2 5 7 7	Q 1 z	H	Me	Q 3 j
2 5 7 8	Q 1 z	H	Me	Q 3 k
2 5 7 9	Q 1 z	H	Me	Q 3 l
2 5 8 0	Q 1 z	H	Me	Q 3 m
2 5 8 1	Q 1 z	H	Me	Q 3 n
2 5 8 2	Q 1 z	H	Me	Q 3 o
2 5 8 3	Q 1 z	H	Me	Q 3 p
2 5 8 4	Q 1 z	H	Me	Q 3 q
2 5 8 5	Q 1 z	Me	H	Q 3 a
2 5 8 6	Q 1 z	Me	H	Q 3 b
2 5 8 7	Q 1 z	Me	H	Q 3 c
2 5 8 8	Q 1 z	Me	H	Q 3 d
2 5 8 9	Q 1 z	Me	H	Q 3 e
2 5 9 0	Q 1 z	Me	H	Q 3 f
2 5 9 1	Q 1 z	Me	H	Q 3 g
2 5 9 2	Q 1 z	Me	H	Q 3 h
2 5 9 3	Q 1 z	Me	H	Q 3 i
2 5 9 4	Q 1 z	Me	H	Q 3 j
2 5 9 5	Q 1 z	Me	H	Q 3 k
2 5 9 6	Q 1 z	Me	H	Q 3 l
2 5 9 7	Q 1 z	Me	H	Q 3 m
2 5 9 8	Q 1 z	Me	H	Q 3 n
2 5 9 9	Q 1 z	Me	H	Q 3 o
2 6 0 0	Q 1 z	Me	H	Q 3 p
2 6 0 1	Q 1 z	Me	H	Q 3 q
2 6 0 2	Q 1 z	Me	Me	Q 3 a
2 6 0 3	Q 1 z	Me	Me	Q 3 b
2 6 0 4	Q 1 z	Me	Me	Q 3 c
2 6 0 5	Q 1 z	Me	Me	Q 3 d
2 6 0 6	Q 1 z	Me	Me	Q 3 e
2 6 0 7	Q 1 z	Me	Me	Q 3 f
2 6 0 8	Q 1 z	Me	Me	Q 3 g
2 6 0 9	Q 1 z	Me	Me	Q 3 h
2 6 1 0	Q 1 z	Me	Me	Q 3 i
2 6 1 1	Q 1 z	Me	Me	Q 3 j
2 6 1 2	Q 1 z	Me	Me	Q 3 k
2 6 1 3	Q 1 z	Me	Me	Q 3 l
2 6 1 4	Q 1 z	Me	Me	Q 3 m

2 6 1 5	Q 1 z	M e	M e	Q 3 n
2 6 1 6	Q 1 z	M e	M e	Q 3 o
2 6 1 7	Q 1 z	M e	M e	Q 3 p
2 6 1 8	Q 1 z	M e	M e	Q 3 q
2 6 1 9	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 a
2 6 2 0	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 b
2 6 2 1	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 c
2 6 2 2	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 d
2 6 2 3	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 e
2 6 2 4	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 f
2 6 2 5	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 g
2 6 2 6	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 h
2 6 2 7	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 i
2 6 2 8	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 j
2 6 2 9	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 k
2 6 3 0	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 l
2 6 3 1	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 m
2 6 3 2	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 n
2 6 3 3	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 o
2 6 3 4	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 p
2 6 3 5	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 q
2 6 3 6	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 a
2 6 3 7	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 b
2 6 3 8	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 c
2 6 3 9	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 d
2 6 4 0	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 e
2 6 4 1	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 f
2 6 4 2	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 g
2 6 4 3	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 h
2 6 4 4	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 i
2 6 4 5	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 j
2 6 4 6	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 k
2 6 4 7	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 l
2 6 4 8	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 m
2 6 4 9	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 n
2 6 5 0	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 o
2 6 5 1	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 p
2 6 5 2	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 q
2 6 5 3	Q 1 a	H	H	Q 3 r
2 6 5 4	Q 1 a	H	H	Q 3 s
2 6 5 5	Q 1 a	H	H	Q 3 t
2 6 5 6	Q 1 a	H	H	Q 3 u
2 6 5 7	Q 1 a	H	M e	Q 3 r
2 6 5 8	Q 1 a	H	M e	Q 3 s
2 6 5 9	Q 1 a	H	M e	Q 3 t
2 6 6 0	Q 1 a	H	M e	Q 3 u
2 6 6 1	Q 1 a	M e	H	Q 3 r
2 6 6 2	Q 1 a	M e	H	Q 3 s
2 6 6 3	Q 1 a	M e	H	Q 3 t
2 6 6 4	Q 1 a	M e	H	Q 3 u

2 6 6 5	Q 1 a	Me	Me	Q 3 r
2 6 6 6	Q 1 a	Me	Me	Q 3 s
2 6 6 7	Q 1 a	Me	Me	Q 3 t
2 6 6 8	Q 1 a	Me	Me	Q 3 u
2 6 6 9	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 r
2 6 7 0	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 s
2 6 7 1	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 t
2 6 7 2	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 u
2 6 7 3	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 r
2 6 7 4	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 s
2 6 7 5	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 t
2 6 7 6	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 u
2 6 7 7	Q 1 b	H	H	Q 3 r
2 6 7 8	Q 1 b	H	H	Q 3 s
2 6 7 9	Q 1 b	H	H	Q 3 t
2 6 8 0	Q 1 b	H	H	Q 3 u
2 6 8 1	Q 1 b	H	Me	Q 3 r
2 6 8 2	Q 1 b	H	Me	Q 3 s
2 6 8 3	Q 1 b	H	Me	Q 3 t
2 6 8 4	Q 1 b	H	Me	Q 3 u
2 6 8 5	Q 1 b	Me	H	Q 3 r
2 6 8 6	Q 1 b	Me	H	Q 3 s
2 6 8 7	Q 1 b	Me	H	Q 3 t
2 6 8 8	Q 1 b	Me	H	Q 3 u
2 6 8 9	Q 1 b	Me	Me	Q 3 r
2 6 9 0	Q 1 b	Me	Me	Q 3 s
2 6 9 1	Q 1 b	Me	Me	Q 3 t
2 6 9 2	Q 1 b	Me	Me	Q 3 u
2 6 9 3	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 r
2 6 9 4	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 s
2 6 9 5	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 t
2 6 9 6	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 u
2 6 9 7	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 r
2 6 9 8	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 s
2 6 9 9	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 t
2 7 0 0	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 u
2 7 0 1	Q 1 c	H	H	Q 3 r
2 7 0 2	Q 1 c	H	H	Q 3 s
2 7 0 3	Q 1 c	H	H	Q 3 t
2 7 0 4	Q 1 c	H	H	Q 3 u
2 7 0 5	Q 1 c	H	Me	Q 3 r
2 7 0 6	Q 1 c	H	Me	Q 3 s
2 7 0 7	Q 1 c	H	Me	Q 3 t
2 7 0 8	Q 1 c	H	Me	Q 3 u
2 7 0 9	Q 1 c	Me	H	Q 3 r
2 7 1 0	Q 1 c	Me	H	Q 3 s
2 7 1 1	Q 1 c	Me	H	Q 3 t
2 7 1 2	Q 1 c	Me	H	Q 3 u
2 7 1 3	Q 1 c	Me	Me	Q 3 r
2 7 1 4	Q 1 c	Me	Me	Q 3 s

2715	Q1c	Me	Me	Q3t
2716	Q1c	Me	Me	Q3u
2717	Q1c	CF3	H	Q3r
2718	Q1c	CF3	H	Q3s
2719	Q1c	CF3	H	Q3t
2720	Q1c	CF3	H	Q3u
2721	Q1c	CF3	Me	Q3r
2722	Q1c	CF3	Me	Q3s
2723	Q1c	CF3	Me	Q3t
2724	Q1c	CF3	Me	Q3u
2725	Q1d	H	H	Q3r
2726	Q1d	H	H	Q3s
2727	Q1d	H	H	Q3t
2728	Q1d	H	H	Q3u
2729	Q1d	H	Me	Q3r
2730	Q1d	H	Me	Q3s
2731	Q1d	H	Me	Q3t
2732	Q1d	H	Me	Q3u
2733	Q1d	Me	H	Q3r
2734	Q1d	Me	H	Q3s
2735	Q1d	Me	H	Q3t
2736	Q1d	Me	H	Q3u
2737	Q1d	Me	Me	Q3r
2738	Q1d	Me	Me	Q3s
2739	Q1d	Me	Me	Q3t
2740	Q1d	Me	Me	Q3u
2741	Q1d	CF3	H	Q3r
2742	Q1d	CF3	H	Q3s
2743	Q1d	CF3	H	Q3t
2744	Q1d	CF3	H	Q3u
2745	Q1d	CF3	Me	Q3r
2746	Q1d	CF3	Me	Q3s
2747	Q1d	CF3	Me	Q3t
2748	Q1d	CF3	Me	Q3u
2749	Q1e	H	H	Q3r
2750	Q1e	H	H	Q3s
2751	Q1e	H	H	Q3t
2752	Q1e	H	H	Q3u
2753	Q1e	H	Me	Q3r
2754	Q1e	H	Me	Q3s
2755	Q1e	H	Me	Q3t
2756	Q1e	H	Me	Q3u
2757	Q1e	Me	H	Q3r
2758	Q1e	Me	H	Q3s
2759	Q1e	Me	H	Q3t
2760	Q1e	Me	H	Q3u
2761	Q1e	Me	Me	Q3r
2762	Q1e	Me	Me	Q3s
2763	Q1e	Me	Me	Q3t
2764	Q1e	Me	Me	Q3u

2765	Q1 e	CF3	H	Q3 r
2766	Q1 e	CF3	H	Q3 s
2767	Q1 e	CF3	H	Q3 t
2768	Q1 e	CF3	H	Q3 u
2769	Q1 e	CF3	Me	Q3 r
2770	Q1 e	CF3	Me	Q3 s
2771	Q1 e	CF3	Me	Q3 t
2772	Q1 e	CF3	Me	Q3 u
2773	Q1 f	H	H	Q3 r
2774	Q1 f	H	H	Q3 s
2775	Q1 f	H	H	Q3 t
2776	Q1 f	H	H	Q3 u
2777	Q1 f	H	Me	Q3 r
2778	Q1 f	H	Me	Q3 s
2779	Q1 f	H	Me	Q3 t
2780	Q1 f	H	Me	Q3 u
2781	Q1 f	Me	H	Q3 r
2782	Q1 f	Me	H	Q3 s
2783	Q1 f	Me	H	Q3 t
2784	Q1 f	Me	H	Q3 u
2785	Q1 f	Me	Me	Q3 r
2786	Q1 f	Me	Me	Q3 s
2787	Q1 f	Me	Me	Q3 t
2788	Q1 f	Me	Me	Q3 u
2789	Q1 f	CF3	H	Q3 r
2790	Q1 f	CF3	H	Q3 s
2791	Q1 f	CF3	H	Q3 t
2792	Q1 f	CF3	H	Q3 u
2793	Q1 f	CF3	Me	Q3 r
2794	Q1 f	CF3	Me	Q3 s
2795	Q1 f	CF3	Me	Q3 t
2796	Q1 f	CF3	Me	Q3 u
2797	Q1 g	H	H	Q3 r
2798	Q1 g	H	H	Q3 s
2799	Q1 g	H	H	Q3 t
2800	Q1 g	H	H	Q3 u
2801	Q1 g	H	Me	Q3 r
2802	Q1 g	H	Me	Q3 s
2803	Q1 g	H	Me	Q3 t
2804	Q1 g	H	Me	Q3 u
2805	Q1 g	Me	H	Q3 r
2806	Q1 g	Me	H	Q3 s
2807	Q1 g	Me	H	Q3 t
2808	Q1 g	Me	H	Q3 u
2809	Q1 g	Me	Me	Q3 r
2810	Q1 g	Me	Me	Q3 s
2811	Q1 g	Me	Me	Q3 t
2812	Q1 g	Me	Me	Q3 u
2813	Q1 g	CF3	H	Q3 r
2814	Q1 g	CF3	H	Q3 s

2 8 1 5	Q 1 g	C F 3	H	Q 3 t
2 8 1 6	Q 1 g	C F 3	H	Q 3 u
2 8 1 7	Q 1 g	C F 3	M e	Q 3 r
2 8 1 8	Q 1 g	C F 3	M e	Q 3 s
2 8 1 9	Q 1 g	C F 3	M e	Q 3 t
2 8 2 0	Q 1 g	C F 3	M e	Q 3 u
2 8 2 1	Q 1 h	H	H	Q 3 r
2 8 2 2	Q 1 h	H	H	Q 3 s
2 8 2 3	Q 1 h	H	H	Q 3 t
2 8 2 4	Q 1 h	H	H	Q 3 u
2 8 2 5	Q 1 h	H	M e	Q 3 r
2 8 2 6	Q 1 h	H	M e	Q 3 s
2 8 2 7	Q 1 h	H	M e	Q 3 t
2 8 2 8	Q 1 h	H	M e	Q 3 u
2 8 2 9	Q 1 h	M e	H	Q 3 r
2 8 3 0	Q 1 h	M e	H	Q 3 s
2 8 3 1	Q 1 h	M e	H	Q 3 t
2 8 3 2	Q 1 h	M e	H	Q 3 u
2 8 3 3	Q 1 h	M e	M e	Q 3 r
2 8 3 4	Q 1 h	M e	M e	Q 3 s
2 8 3 5	Q 1 h	M e	M e	Q 3 t
2 8 3 6	Q 1 h	M e	M e	Q 3 u
2 8 3 7	Q 1 h	C F 3	H	Q 3 r
2 8 3 8	Q 1 h	C F 3	H	Q 3 s
2 8 3 9	Q 1 h	C F 3	H	Q 3 t
2 8 4 0	Q 1 h	C F 3	H	Q 3 u
2 8 4 1	Q 1 h	C F 3	M e	Q 3 r
2 8 4 2	Q 1 h	C F 3	M e	Q 3 s
2 8 4 3	Q 1 h	C F 3	M e	Q 3 t
2 8 4 4	Q 1 h	C F 3	M e	Q 3 u
2 8 4 5	Q 1 i	H	H	Q 3 r
2 8 4 6	Q 1 i	H	H	Q 3 s
2 8 4 7	Q 1 i	H	H	Q 3 t
2 8 4 8	Q 1 i	H	H	Q 3 u
2 8 4 9	Q 1 i	H	M e	Q 3 r
2 8 5 0	Q 1 i	H	M e	Q 3 s
2 8 5 1	Q 1 i	H	M e	Q 3 t
2 8 5 2	Q 1 i	H	M e	Q 3 u
2 8 5 3	Q 1 i	M e	H	Q 3 r
2 8 5 4	Q 1 i	M e	H	Q 3 s
2 8 5 5	Q 1 i	M e	H	Q 3 t
2 8 5 6	Q 1 i	M e	H	Q 3 u
2 8 5 7	Q 1 i	M e	M e	Q 3 r
2 8 5 8	Q 1 i	M e	M e	Q 3 s
2 8 5 9	Q 1 i	M e	M e	Q 3 t
2 8 6 0	Q 1 i	M e	M e	Q 3 u
2 8 6 1	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 r
2 8 6 2	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 s
2 8 6 3	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 t
2 8 6 4	Q 1 i	C F 3	H	Q 3 u

2865	Q1 i	CF3	Me	Q3 r
2866	Q1 i	CF3	Me	Q3 s
2867	Q1 i	CF3	Me	Q3 t
2868	Q1 i	CF3	Me	Q3 u
2869	Q1 j	H	H	Q3 r
2870	Q1 j	H	H	Q3 s
2871	Q1 j	H	H	Q3 t
2872	Q1 j	H	H	Q3 u
2873	Q1 j	H	Me	Q3 r
2874	Q1 j	H	Me	Q3 s
2875	Q1 j	H	Me	Q3 t
2876	Q1 j	H	Me	Q3 u
2877	Q1 j	Me	H	Q3 r
2878	Q1 j	Me	H	Q3 s
2879	Q1 j	Me	H	Q3 t
2880	Q1 j	Me	H	Q3 u
2881	Q1 j	Me	Me	Q3 r
2882	Q1 j	Me	Me	Q3 s
2883	Q1 j	Me	Me	Q3 t
2884	Q1 j	Me	Me	Q3 u
2885	Q1 j	CF3	H	Q3 r
2886	Q1 j	CF3	H	Q3 s
2887	Q1 j	CF3	H	Q3 t
2888	Q1 j	CF3	H	Q3 u
2889	Q1 j	CF3	Me	Q3 r
2890	Q1 j	CF3	Me	Q3 s
2891	Q1 j	CF3	Me	Q3 t
2892	Q1 j	CF3	Me	Q3 u
2893	Q1 k	H	H	Q3 r
2894	Q1 k	H	H	Q3 s
2895	Q1 k	H	H	Q3 t
2896	Q1 k	H	H	Q3 u
2897	Q1 k	H	Me	Q3 r
2898	Q1 k	H	Me	Q3 s
2899	Q1 k	H	Me	Q3 t
2900	Q1 k	H	Me	Q3 u
2901	Q1 k	Me	H	Q3 r
2902	Q1 k	Me	H	Q3 s
2903	Q1 k	Me	H	Q3 t
2904	Q1 k	Me	H	Q3 u
2905	Q1 k	Me	Me	Q3 r
2906	Q1 k	Me	Me	Q3 s
2907	Q1 k	Me	Me	Q3 t
2908	Q1 k	Me	Me	Q3 u
2909	Q1 k	CF3	H	Q3 r
2910	Q1 k	CF3	H	Q3 s
2911	Q1 k	CF3	H	Q3 t
2912	Q1 k	CF3	H	Q3 u
2913	Q1 k	CF3	Me	Q3 r
2914	Q1 k	CF3	Me	Q3 s

2915	Q1k	CF3	Me	Q3t
2916	Q1k	CF3	Me	Q3u
2917	Q1l	H	H	Q3r
2918	Q1l	H	H	Q3s
2919	Q1l	H	H	Q3t
2920	Q1l	H	H	Q3u
2921	Q1l	H	Me	Q3r
2922	Q1l	H	Me	Q3s
2923	Q1l	H	Me	Q3t
2924	Q1l	H	Me	Q3u
2925	Q1l	Me	H	Q3r
2926	Q1l	Me	H	Q3s
2927	Q1l	Me	H	Q3t
2928	Q1l	Me	H	Q3u
2929	Q1l	Me	Me	Q3r
2930	Q1l	Me	Me	Q3s
2931	Q1l	Me	Me	Q3t
2932	Q1l	Me	Me	Q3u
2933	Q1l	CF3	H	Q3r
2934	Q1l	CF3	H	Q3s
2935	Q1l	CF3	H	Q3t
2936	Q1l	CF3	H	Q3u
2937	Q1l	CF3	Me	Q3r
2938	Q1l	CF3	Me	Q3s
2939	Q1l	CF3	Me	Q3t
2940	Q1l	CF3	Me	Q3u
2941	Q1m	H	H	Q3r
2942	Q1m	H	H	Q3s
2943	Q1m	H	H	Q3t
2944	Q1m	H	H	Q3u
2945	Q1m	H	Me	Q3r
2946	Q1m	H	Me	Q3s
2947	Q1m	H	Me	Q3t
2948	Q1m	H	Me	Q3u
2949	Q1m	Me	H	Q3r
2950	Q1m	Me	H	Q3s
2951	Q1m	Me	H	Q3t
2952	Q1m	Me	H	Q3u
2953	Q1m	Me	Me	Q3r
2954	Q1m	Me	Me	Q3s
2955	Q1m	Me	Me	Q3t
2956	Q1m	Me	Me	Q3u
2957	Q1m	CF3	H	Q3r
2958	Q1m	CF3	H	Q3s
2959	Q1m	CF3	H	Q3t
2960	Q1m	CF3	H	Q3u
2961	Q1m	CF3	Me	Q3r
2962	Q1m	CF3	Me	Q3s
2963	Q1m	CF3	Me	Q3t
2964	Q1m	CF3	Me	Q3u

2965	Q1n	H	H	Q3r
2966	Q1n	H	H	Q3s
2967	Q1n	H	H	Q3t
2968	Q1n	H	H	Q3u
2969	Q1n	H	Me	Q3r
2970	Q1n	H	Me	Q3s
2971	Q1n	H	Me	Q3t
2972	Q1n	H	Me	Q3u
2973	Q1n	Me	H	Q3r
2974	Q1n	Me	H	Q3s
2975	Q1n	Me	H	Q3t
2976	Q1n	Me	H	Q3u
2977	Q1n	Me	Me	Q3r
2978	Q1n	Me	Me	Q3s
2979	Q1n	Me	Me	Q3t
2980	Q1n	Me	Me	Q3u
2981	Q1n	CF3	H	Q3r
2982	Q1n	CF3	H	Q3s
2983	Q1n	CF3	H	Q3t
2984	Q1n	CF3	H	Q3u
2985	Q1n	CF3	Me	Q3r
2986	Q1n	CF3	Me	Q3s
2987	Q1n	CF3	Me	Q3t
2988	Q1n	CF3	Me	Q3u
2989	Q1o	H	H	Q3r
2990	Q1o	H	H	Q3s
2991	Q1o	H	H	Q3t
2992	Q1o	H	H	Q3u
2993	Q1o	H	Me	Q3r
2994	Q1o	H	Me	Q3s
2995	Q1o	H	Me	Q3t
2996	Q1o	H	Me	Q3u
2997	Q1o	Me	H	Q3r
2998	Q1o	Me	H	Q3s
2999	Q1o	Me	H	Q3t
3000	Q1o	Me	H	Q3u
3001	Q1o	Me	Me	Q3r
3002	Q1o	Me	Me	Q3s
3003	Q1o	Me	Me	Q3t
3004	Q1o	Me	Me	Q3u
3005	Q1o	CF3	H	Q3r
3006	Q1o	CF3	H	Q3s
3007	Q1o	CF3	H	Q3t
3008	Q1o	CF3	H	Q3u
3009	Q1o	CF3	Me	Q3r
3010	Q1o	CF3	Me	Q3s
3011	Q1o	CF3	Me	Q3t
3012	Q1o	CF3	Me	Q3u
3013	Q1p	H	H	Q3r
3014	Q1p	H	H	Q3s

3015	Q1p	H	H	Q3t
3016	Q1p	H	H	Q3u
3017	Q1p	H	Me	Q3r
3018	Q1p	H	Me	Q3s
3019	Q1p	H	Me	Q3t
3020	Q1p	H	Me	Q3u
3021	Q1p	Me	H	Q3r
3022	Q1p	Me	H	Q3s
3023	Q1p	Me	H	Q3t
3024	Q1p	Me	H	Q3u
3025	Q1p	Me	Me	Q3r
3026	Q1p	Me	Me	Q3s
3027	Q1p	Me	Me	Q3t
3028	Q1p	Me	Me	Q3u
3029	Q1p	CF3	H	Q3r
3030	Q1p	CF3	H	Q3s
3031	Q1p	CF3	H	Q3t
3032	Q1p	CF3	H	Q3u
3033	Q1p	CF3	Me	Q3r
3034	Q1p	CF3	Me	Q3s
3035	Q1p	CF3	Me	Q3t
3036	Q1p	CF3	Me	Q3u
3037	Q1q	H	H	Q3r
3038	Q1q	H	H	Q3s
3039	Q1q	H	H	Q3t
3040	Q1q	H	H	Q3u
3041	Q1q	H	Me	Q3r
3042	Q1q	H	Me	Q3s
3043	Q1q	H	Me	Q3t
3044	Q1q	H	Me	Q3u
3045	Q1q	Me	H	Q3r
3046	Q1q	Me	H	Q3s
3047	Q1q	Me	H	Q3t
3048	Q1q	Me	H	Q3u
3049	Q1q	Me	Me	Q3r
3050	Q1q	Me	Me	Q3s
3051	Q1q	Me	Me	Q3t
3052	Q1q	Me	Me	Q3u
3053	Q1q	CF3	H	Q3r
3054	Q1q	CF3	H	Q3s
3055	Q1q	CF3	H	Q3t
3056	Q1q	CF3	H	Q3u
3057	Q1q	CF3	Me	Q3r
3058	Q1q	CF3	Me	Q3s
3059	Q1q	CF3	Me	Q3t
3060	Q1q	CF3	Me	Q3u
3061	Q1r	H	H	Q3r
3062	Q1r	H	H	Q3s
3063	Q1r	H	H	Q3t
3064	Q1r	H	H	Q3u

3065	Q1 r	H	Me	Q3 r
3066	Q1 r	H	Me	Q3 s
3067	Q1 r	H	Me	Q3 t
3068	Q1 r	H	Me	Q3 u
3069	Q1 r	Me	H	Q3 r
3070	Q1 r	Me	H	Q3 s
3071	Q1 r	Me	H	Q3 t
3072	Q1 r	Me	H	Q3 u
3073	Q1 r	Me	Me	Q3 r
3074	Q1 r	Me	Me	Q3 s
3075	Q1 r	Me	Me	Q3 t
3076	Q1 r	Me	Me	Q3 u
3077	Q1 r	CF3	H	Q3 r
3078	Q1 r	CF3	H	Q3 s
3079	Q1 r	CF3	H	Q3 t
3080	Q1 r	CF3	H	Q3 u
3081	Q1 r	CF3	Me	Q3 r
3082	Q1 r	CF3	Me	Q3 s
3083	Q1 r	CF3	Me	Q3 t
3084	Q1 r	CF3	Me	Q3 u
3085	Q1 s	H	H	Q3 r
3086	Q1 s	H	H	Q3 s
3087	Q1 s	H	H	Q3 t
3088	Q1 s	H	H	Q3 u
3089	Q1 s	H	Me	Q3 r
3090	Q1 s	H	Me	Q3 s
3091	Q1 s	H	Me	Q3 t
3092	Q1 s	H	Me	Q3 u
3093	Q1 s	Me	H	Q3 r
3094	Q1 s	Me	H	Q3 s
3095	Q1 s	Me	H	Q3 t
3096	Q1 s	Me	H	Q3 u
3097	Q1 s	Me	Me	Q3 r
3098	Q1 s	Me	Me	Q3 s
3099	Q1 s	Me	Me	Q3 t
3100	Q1 s	Me	Me	Q3 u
3101	Q1 s	CF3	H	Q3 r
3102	Q1 s	CF3	H	Q3 s
3103	Q1 s	CF3	H	Q3 t
3104	Q1 s	CF3	H	Q3 u
3105	Q1 s	CF3	Me	Q3 r
3106	Q1 s	CF3	Me	Q3 s
3107	Q1 s	CF3	Me	Q3 t
3108	Q1 s	CF3	Me	Q3 u
3109	Q1 t	H	H	Q3 r
3110	Q1 t	H	H	Q3 s
3111	Q1 t	H	H	Q3 t
3112	Q1 t	H	H	Q3 u
3113	Q1 t	H	Me	Q3 r
3114	Q1 t	H	Me	Q3 s

3115	Q1 t	H	Me	Q3 t
3116	Q1 t	H	Me	Q3 u
3117	Q1 t	Me	H	Q3 r
3118	Q1 t	Me	H	Q3 s
3119	Q1 t	Me	H	Q3 t
3120	Q1 t	Me	H	Q3 u
3121	Q1 t	Me	Me	Q3 r
3122	Q1 t	Me	Me	Q3 s
3123	Q1 t	Me	Me	Q3 t
3124	Q1 t	Me	Me	Q3 u
3125	Q1 t	CF3	H	Q3 r
3126	Q1 t	CF3	H	Q3 s
3127	Q1 t	CF3	H	Q3 t
3128	Q1 t	CF3	H	Q3 u
3129	Q1 t	CF3	Me	Q3 r
3130	Q1 t	CF3	Me	Q3 s
3131	Q1 t	CF3	Me	Q3 t
3132	Q1 t	CF3	Me	Q3 u
3133	Q1 u	H	H	Q3 r
3134	Q1 u	H	H	Q3 s
3135	Q1 u	H	H	Q3 t
3136	Q1 u	H	H	Q3 u
3137	Q1 u	H	Me	Q3 r
3138	Q1 u	H	Me	Q3 s
3139	Q1 u	H	Me	Q3 t
3140	Q1 u	H	Me	Q3 u
3141	Q1 u	Me	H	Q3 r
3142	Q1 u	Me	H	Q3 s
3143	Q1 u	Me	H	Q3 t
3144	Q1 u	Me	H	Q3 u
3145	Q1 u	Me	Me	Q3 r
3146	Q1 u	Me	Me	Q3 s
3147	Q1 u	Me	Me	Q3 t
3148	Q1 u	Me	Me	Q3 u
3149	Q1 u	CF3	H	Q3 r
3150	Q1 u	CF3	H	Q3 s
3151	Q1 u	CF3	H	Q3 t
3152	Q1 u	CF3	H	Q3 u
3153	Q1 u	CF3	Me	Q3 r
3154	Q1 u	CF3	Me	Q3 s
3155	Q1 u	CF3	Me	Q3 t
3156	Q1 u	CF3	Me	Q3 u
3157	Q1 v	H	H	Q3 r
3158	Q1 v	H	H	Q3 s
3159	Q1 v	H	H	Q3 t
3160	Q1 v	H	H	Q3 u
3161	Q1 v	H	Me	Q3 r
3162	Q1 v	H	Me	Q3 s
3163	Q1 v	H	Me	Q3 t
3164	Q1 v	H	Me	Q3 u

3 1 6 5	Q 1 v	Me	H	Q 3 r
3 1 6 6	Q 1 v	Me	H	Q 3 s
3 1 6 7	Q 1 v	Me	H	Q 3 t
3 1 6 8	Q 1 v	Me	H	Q 3 u
3 1 6 9	Q 1 v	Me	Me	Q 3 r
3 1 7 0	Q 1 v	Me	Me	Q 3 s
3 1 7 1	Q 1 v	Me	Me	Q 3 t
3 1 7 2	Q 1 v	Me	Me	Q 3 u
3 1 7 3	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 r
3 1 7 4	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 s
3 1 7 5	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 t
3 1 7 6	Q 1 v	CF 3	H	Q 3 u
3 1 7 7	Q 1 v	CF 3	Me	Q 3 r
3 1 7 8	Q 1 v	CF 3	Me	Q 3 s
3 1 7 9	Q 1 v	CF 3	Me	Q 3 t
3 1 8 0	Q 1 v	CF 3	Me	Q 3 u
3 1 8 1	Q 1 w	H	H	Q 3 r
3 1 8 2	Q 1 w	H	H	Q 3 s
3 1 8 3	Q 1 w	H	H	Q 3 t
3 1 8 4	Q 1 w	H	H	Q 3 u
3 1 8 5	Q 1 w	H	Me	Q 3 r
3 1 8 6	Q 1 w	H	Me	Q 3 s
3 1 8 7	Q 1 w	H	Me	Q 3 t
3 1 8 8	Q 1 w	H	Me	Q 3 u
3 1 8 9	Q 1 w	Me	H	Q 3 r
3 1 9 0	Q 1 w	Me	H	Q 3 s
3 1 9 1	Q 1 w	Me	H	Q 3 t
3 1 9 2	Q 1 w	Me	H	Q 3 u
3 1 9 3	Q 1 w	Me	Me	Q 3 r
3 1 9 4	Q 1 w	Me	Me	Q 3 s
3 1 9 5	Q 1 w	Me	Me	Q 3 t
3 1 9 6	Q 1 w	Me	Me	Q 3 u
3 1 9 7	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 r
3 1 9 8	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 s
3 1 9 9	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 t
3 2 0 0	Q 1 w	CF 3	H	Q 3 u
3 2 0 1	Q 1 w	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 0 2	Q 1 w	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 0 3	Q 1 w	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 0 4	Q 1 w	CF 3	Me	Q 3 u
3 2 0 5	Q 1 x	H	H	Q 3 r
3 2 0 6	Q 1 x	H	H	Q 3 s
3 2 0 7	Q 1 x	H	H	Q 3 t
3 2 0 8	Q 1 x	H	H	Q 3 u
3 2 0 9	Q 1 x	H	Me	Q 3 r
3 2 1 0	Q 1 x	H	Me	Q 3 s
3 2 1 1	Q 1 x	H	Me	Q 3 t
3 2 1 2	Q 1 x	H	Me	Q 3 u
3 2 1 3	Q 1 x	Me	H	Q 3 r
3 2 1 4	Q 1 x	Me	H	Q 3 s

3 2 1 5	Q 1 x	Me	H	Q 3 t
3 2 1 6	Q 1 x	Me	H	Q 3 u
3 2 1 7	Q 1 x	Me	Me	Q 3 r
3 2 1 8	Q 1 x	Me	Me	Q 3 s
3 2 1 9	Q 1 x	Me	Me	Q 3 t
3 2 2 0	Q 1 x	Me	Me	Q 3 u
3 2 2 1	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 r
3 2 2 2	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 s
3 2 2 3	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 t
3 2 2 4	Q 1 x	CF 3	H	Q 3 u
3 2 2 5	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 2 6	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 2 7	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 2 8	Q 1 x	CF 3	Me	Q 3 u
3 2 2 9	Q 1 y	H	H	Q 3 r
3 2 3 0	Q 1 y	H	H	Q 3 s
3 2 3 1	Q 1 y	H	H	Q 3 t
3 2 3 2	Q 1 y	H	H	Q 3 u
3 2 3 3	Q 1 y	H	Me	Q 3 r
3 2 3 4	Q 1 y	H	Me	Q 3 s
3 2 3 5	Q 1 y	H	Me	Q 3 t
3 2 3 6	Q 1 y	H	Me	Q 3 u
3 2 3 7	Q 1 y	Me	H	Q 3 r
3 2 3 8	Q 1 y	Me	H	Q 3 s
3 2 3 9	Q 1 y	Me	H	Q 3 t
3 2 4 0	Q 1 y	Me	H	Q 3 u
3 2 4 1	Q 1 y	Me	Me	Q 3 r
3 2 4 2	Q 1 y	Me	Me	Q 3 s
3 2 4 3	Q 1 y	Me	Me	Q 3 t
3 2 4 4	Q 1 y	Me	Me	Q 3 u
3 2 4 5	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 r
3 2 4 6	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 s
3 2 4 7	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 t
3 2 4 8	Q 1 y	CF 3	H	Q 3 u
3 2 4 9	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 r
3 2 5 0	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 s
3 2 5 1	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 t
3 2 5 2	Q 1 y	CF 3	Me	Q 3 u
3 2 5 3	Q 1 z	H	H	Q 3 r
3 2 5 4	Q 1 z	H	H	Q 3 s
3 2 5 5	Q 1 z	H	H	Q 3 t
3 2 5 6	Q 1 z	H	H	Q 3 u
3 2 5 7	Q 1 z	H	Me	Q 3 r
3 2 5 8	Q 1 z	H	Me	Q 3 s
3 2 5 9	Q 1 z	H	Me	Q 3 t
3 2 6 0	Q 1 z	H	Me	Q 3 u
3 2 6 1	Q 1 z	Me	H	Q 3 r
3 2 6 2	Q 1 z	Me	H	Q 3 s
3 2 6 3	Q 1 z	Me	H	Q 3 t
3 2 6 4	Q 1 z	Me	H	Q 3 u

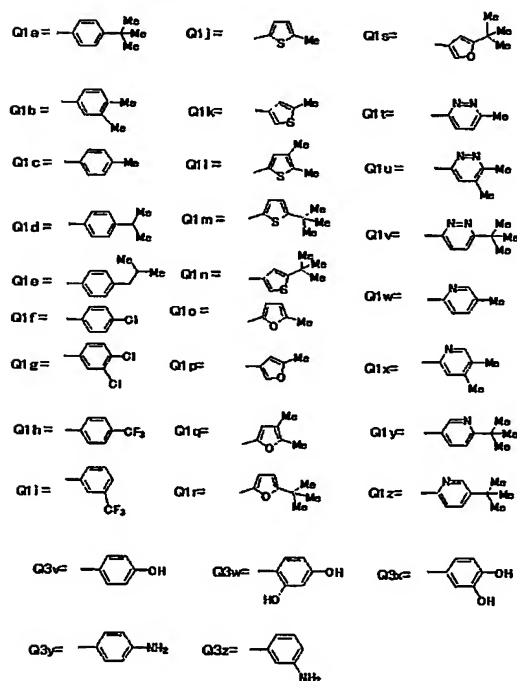
3 2 6 5	Q 1 z	M e	M e	Q 3 r
3 2 6 6	Q 1 z	M e	M e	Q 3 s
3 2 6 7	Q 1 z	M e	M e	Q 3 t
3 2 6 8	Q 1 z	M e	M e	Q 3 u
3 2 6 9	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 r
3 2 7 0	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 s
3 2 7 1	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 t
3 2 7 2	Q 1 z	C F 3	H	Q 3 u
3 2 7 3	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 r
3 2 7 4	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 s
3 2 7 5	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 t
3 2 7 6	Q 1 z	C F 3	M e	Q 3 u

【0185】

131) R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が以下に示す第2表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第2表における記号は以下の置換基を示す。

【0186】

【化11】



【0187】

第2表

番号	R^1	R^2	R^3	R^4
1	Q 1 a	H	H	Q 3 v
2	Q 1 a	H	H	Q 3 w
3	Q 1 a	H	H	Q 3 x
4	Q 1 a	H	H	Q 3 y
5	Q 1 a	H	H	Q 3 z
6	Q 1 a	H	M e	Q 3 v
7	Q 1 a	H	M e	Q 3 w

8	Q 1 a	H	Me	Q 3 x
9	Q 1 a	H	Me	Q 3 y
10	Q 1 a	H	Me	Q 3 z
11	Q 1 a	Me	H	Q 3 v
12	Q 1 a	Me	H	Q 3 w
13	Q 1 a	Me	H	Q 3 x
14	Q 1 a	Me	H	Q 3 y
15	Q 1 a	Me	H	Q 3 z
16	Q 1 a	Me	Me	Q 3 v
17	Q 1 a	Me	Me	Q 3 w
18	Q 1 a	Me	Me	Q 3 x
19	Q 1 a	Me	Me	Q 3 y
20	Q 1 a	Me	Me	Q 3 z
21	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 v
22	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 w
23	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 x
24	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 y
25	Q 1 a	CF 3	H	Q 3 z
26	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 v
27	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 w
28	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 x
29	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 y
30	Q 1 a	CF 3	Me	Q 3 z
31	Q 1 b	H	H	Q 3 v
32	Q 1 b	H	H	Q 3 w
33	Q 1 b	H	H	Q 3 x
34	Q 1 b	H	H	Q 3 y
35	Q 1 b	H	H	Q 3 z
36	Q 1 b	H	Me	Q 3 v
37	Q 1 b	H	Me	Q 3 w
38	Q 1 b	H	Me	Q 3 x
39	Q 1 b	H	Me	Q 3 y
40	Q 1 b	H	Me	Q 3 z
41	Q 1 b	Me	H	Q 3 v
42	Q 1 b	Me	H	Q 3 w
43	Q 1 b	Me	H	Q 3 x
44	Q 1 b	Me	H	Q 3 y
45	Q 1 b	Me	H	Q 3 z
46	Q 1 b	Me	Me	Q 3 v
47	Q 1 b	Me	Me	Q 3 w
48	Q 1 b	Me	Me	Q 3 x
49	Q 1 b	Me	Me	Q 3 y
50	Q 1 b	Me	Me	Q 3 z
51	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 v
52	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 w
53	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 x
54	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 y
55	Q 1 b	CF 3	H	Q 3 z
56	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 v
57	Q 1 b	CF 3	Me	Q 3 w

5 8	Q 1 b	C F 3	M e	Q 3 x
5 9	Q 1 b	C F 3	M e	Q 3 y
6 0	Q 1 b	C F 3	M e	Q 3 z
6 1	Q 1 c	H	H	Q 3 v
6 2	Q 1 c	H	H	Q 3 w
6 3	Q 1 c	H	H	Q 3 x
6 4	Q 1 c	H	H	Q 3 y
6 5	Q 1 c	H	H	Q 3 z
6 6	Q 1 c	H	M e	Q 3 v
6 7	Q 1 c	H	M e	Q 3 w
6 8	Q 1 c	H	M e	Q 3 x
6 9	Q 1 c	H	M e	Q 3 y
7 0	Q 1 c	H	M e	Q 3 z
7 1	Q 1 c	M e	H	Q 3 v
7 2	Q 1 c	M e	H	Q 3 w
7 3	Q 1 c	M e	H	Q 3 x
7 4	Q 1 c	M e	H	Q 3 y
7 5	Q 1 c	M e	H	Q 3 z
7 6	Q 1 c	M e	M e	Q 3 v
7 7	Q 1 c	M e	M e	Q 3 w
7 8	Q 1 c	M e	M e	Q 3 x
7 9	Q 1 c	M e	M e	Q 3 y
8 0	Q 1 c	M e	M e	Q 3 z
8 1	Q 1 c	C F 3	H	Q 3 v
8 2	Q 1 c	C F 3	H	Q 3 w
8 3	Q 1 c	C F 3	H	Q 3 x
8 4	Q 1 c	C F 3	H	Q 3 y
8 5	Q 1 c	C F 3	H	Q 3 z
8 6	Q 1 c	C F 3	M e	Q 3 v
8 7	Q 1 c	C F 3	M e	Q 3 w
8 8	Q 1 c	C F 3	M e	Q 3 x
8 9	Q 1 c	C F 3	M e	Q 3 y
9 0	Q 1 c	C F 3	M e	Q 3 z
9 1	Q 1 d	H	H	Q 3 v
9 2	Q 1 d	H	H	Q 3 w
9 3	Q 1 d	H	H	Q 3 x
9 4	Q 1 d	H	H	Q 3 y
9 5	Q 1 d	H	H	Q 3 z
9 6	Q 1 d	H	M e	Q 3 v
9 7	Q 1 d	H	M e	Q 3 w
9 8	Q 1 d	H	M e	Q 3 x
9 9	Q 1 d	H	M e	Q 3 y
1 0 0	Q 1 d	H	M e	Q 3 z
1 0 1	Q 1 d	M e	H	Q 3 v
1 0 2	Q 1 d	M e	H	Q 3 w
1 0 3	Q 1 d	M e	H	Q 3 x
1 0 4	Q 1 d	M e	H	Q 3 y
1 0 5	Q 1 d	M e	H	Q 3 z
1 0 6	Q 1 d	M e	M e	Q 3 v
1 0 7	Q 1 d	M e	M e	Q 3 w

108	Q1d	Me	Me	Q3x
109	Q1d	Me	Me	Q3y
110	Q1d	Me	Me	Q3z
111	Q1d	CF3	H	Q3v
112	Q1d	CF3	H	Q3w
113	Q1d	CF3	H	Q3x
114	Q1d	CF3	H	Q3y
115	Q1d	CF3	H	Q3z
116	Q1d	CF3	Me	Q3v
117	Q1d	CF3	Me	Q3w
118	Q1d	CF3	Me	Q3x
119	Q1d	CF3	Me	Q3y
120	Q1d	CF3	Me	Q3z
121	Q1e	H	H	Q3v
122	Q1e	H	H	Q3w
123	Q1e	H	H	Q3x
124	Q1e	H	H	Q3y
125	Q1e	H	H	Q3z
126	Q1e	H	Me	Q3v
127	Q1e	H	Me	Q3w
128	Q1e	H	Me	Q3x
129	Q1e	H	Me	Q3y
130	Q1e	H	Me	Q3z
131	Q1e	Me	H	Q3v
132	Q1e	Me	H	Q3w
133	Q1e	Me	H	Q3x
134	Q1e	Me	H	Q3y
135	Q1e	Me	H	Q3z
136	Q1e	Me	Me	Q3v
137	Q1e	Me	Me	Q3w
138	Q1e	Me	Me	Q3x
139	Q1e	Me	Me	Q3y
140	Q1e	Me	Me	Q3z
141	Q1e	CF3	H	Q3v
142	Q1e	CF3	H	Q3w
143	Q1e	CF3	H	Q3x
144	Q1e	CF3	H	Q3y
145	Q1e	CF3	H	Q3z
146	Q1e	CF3	Me	Q3v
147	Q1e	CF3	Me	Q3w
148	Q1e	CF3	Me	Q3x
149	Q1e	CF3	Me	Q3y
150	Q1e	CF3	Me	Q3z
151	Q1f	H	H	Q3v
152	Q1f	H	H	Q3w
153	Q1f	H	H	Q3x
154	Q1f	H	H	Q3y
155	Q1f	H	H	Q3z
156	Q1f	H	Me	Q3v
157	Q1f	H	Me	Q3w

158	Q1 f	H	Me	Q3 x
159	Q1 f	H	Me	Q3 y
160	Q1 f	H	Me	Q3 z
161	Q1 f	Me	H	Q3 v
162	Q1 f	Me	H	Q3 w
163	Q1 f	Me	H	Q3 x
164	Q1 f	Me	H	Q3 y
165	Q1 f	Me	H	Q3 z
166	Q1 f	Me	Me	Q3 v
167	Q1 f	Me	Me	Q3 w
168	Q1 f	Me	Me	Q3 x
169	Q1 f	Me	Me	Q3 y
170	Q1 f	Me	Me	Q3 z
171	Q1 f	CF3	H	Q3 v
172	Q1 f	CF3	H	Q3 w
173	Q1 f	CF3	H	Q3 x
174	Q1 f	CF3	H	Q3 y
175	Q1 f	CF3	H	Q3 z
176	Q1 f	CF3	Me	Q3 v
177	Q1 f	CF3	Me	Q3 w
178	Q1 f	CF3	Me	Q3 x
179	Q1 f	CF3	Me	Q3 y
180	Q1 f	CF3	Me	Q3 z
181	Q1 g	H	H	Q3 v
182	Q1 g	H	H	Q3 w
183	Q1 g	H	H	Q3 x
184	Q1 g	H	H	Q3 y
185	Q1 g	H	H	Q3 z
186	Q1 g	H	Me	Q3 v
187	Q1 g	H	Me	Q3 w
188	Q1 g	H	Me	Q3 x
189	Q1 g	H	Me	Q3 y
190	Q1 g	H	Me	Q3 z
191	Q1 g	Me	H	Q3 v
192	Q1 g	Me	H	Q3 w
193	Q1 g	Me	H	Q3 x
194	Q1 g	Me	H	Q3 y
195	Q1 g	Me	H	Q3 z
196	Q1 g	Me	Me	Q3 v
197	Q1 g	Me	Me	Q3 w
198	Q1 g	Me	Me	Q3 x
199	Q1 g	Me	Me	Q3 y
200	Q1 g	Me	Me	Q3 z
201	Q1 g	CF3	H	Q3 v
202	Q1 g	CF3	H	Q3 w
203	Q1 g	CF3	H	Q3 x
204	Q1 g	CF3	H	Q3 y
205	Q1 g	CF3	H	Q3 z
206	Q1 g	CF3	Me	Q3 v
207	Q1 g	CF3	Me	Q3 w

208	Q1 g	CF3	Me	Q3 x
209	Q1 g	CF3	Me	Q3 y
210	Q1 g	CF3	Me	Q3 z
211	Q1 h	H	H	Q3 v
212	Q1 h	H	H	Q3 w
213	Q1 h	H	H	Q3 x
214	Q1 h	H	H	Q3 y
215	Q1 h	H	H	Q3 z
216	Q1 h	H	Me	Q3 v
217	Q1 h	H	Me	Q3 w
218	Q1 h	H	Me	Q3 x
219	Q1 h	H	Me	Q3 y
220	Q1 h	H	Me	Q3 z
221	Q1 h	Me	H	Q3 v
222	Q1 h	Me	H	Q3 w
223	Q1 h	Me	H	Q3 x
224	Q1 h	Me	H	Q3 y
225	Q1 h	Me	H	Q3 z
226	Q1 h	Me	Me	Q3 v
227	Q1 h	Me	Me	Q3 w
228	Q1 h	Me	Me	Q3 x
229	Q1 h	Me	Me	Q3 y
230	Q1 h	Me	Me	Q3 z
231	Q1 h	CF3	H	Q3 v
232	Q1 h	CF3	H	Q3 w
233	Q1 h	CF3	H	Q3 x
234	Q1 h	CF3	H	Q3 y
235	Q1 h	CF3	H	Q3 z
236	Q1 h	CF3	Me	Q3 v
237	Q1 h	CF3	Me	Q3 w
238	Q1 h	CF3	Me	Q3 x
239	Q1 h	CF3	Me	Q3 y
240	Q1 h	CF3	Me	Q3 z
241	Q1 i	H	H	Q3 v
242	Q1 i	H	H	Q3 w
243	Q1 i	H	H	Q3 x
244	Q1 i	H	H	Q3 y
245	Q1 i	H	H	Q3 z
246	Q1 i	H	Me	Q3 v
247	Q1 i	H	Me	Q3 w
248	Q1 i	H	Me	Q3 x
249	Q1 i	H	Me	Q3 y
250	Q1 i	H	Me	Q3 z
251	Q1 i	Me	H	Q3 v
252	Q1 i	Me	H	Q3 w
253	Q1 i	Me	H	Q3 x
254	Q1 i	Me	H	Q3 y
255	Q1 i	Me	H	Q3 z
256	Q1 i	Me	Me	Q3 v
257	Q1 i	Me	Me	Q3 w

258	Q1 i	Me	Me	Q3 x
259	Q1 i	Me	Me	Q3 y
260	Q1 i	Me	Me	Q3 z
261	Q1 i	CF3	H	Q3 v
262	Q1 i	CF3	H	Q3 w
263	Q1 i	CF3	H	Q3 x
264	Q1 i	CF3	H	Q3 y
265	Q1 i	CF3	H	Q3 z
266	Q1 I	CF3	Me	Q3 v
267	Q1 I	CF3	Me	Q3 w
268	Q1 I	CF3	Me	Q3 X
269	Q1 I	CF3	Me	Q3 y
270	Q1 I	CF3	Me	Q3 z
271	Q1 j	H	H	Q3 v
272	Q1 j	H	H	Q3 w
273	Q1 j	H	H	Q3 X
274	Q1 j	H	H	Q3 y
275	Q1 j	H	H	Q3 z
276	Q1 j	H	Me	Q3 v
277	Q1 j	H	Me	Q3 w
278	Q1 j	H	Me	Q3 x
279	Q1 j	H	Me	Q3 y
280	Q1 j	H	Me	Q3 z
281	Q1 j	Me	H	Q3 v
282	Q1 j	Me	H	Q3 w
283	Q1 j	Me	H	Q3 x
284	Q1 j	Me	H	Q3 y
285	Q1 j	Me	H	Q3 z
286	Q1 j	Me	Me	Q3 v
287	Q1 j	Me	Me	Q3 w
288	Q1 j	Me	Me	Q3 x
289	Q1 j	Me	Me	Q3 y
290	Q1 j	Me	Me	Q3 z
291	Q1 j	CF3	H	Q3 v
292	Q1 j	CF3	H	Q3 w
293	Q1 j	CF3	H	Q3 x
294	Q1 j	CF3	H	Q3 y
295	Q1 j	CF3	H	Q3 z
296	Q1 j	CF3	Me	Q3 v
297	Q1 j	CF3	Me	Q3 w
298	Q1 j	CF3	Me	Q3 x
299	Q1 j	CF3	Me	Q3 y
300	Q1 j	CF3	Me	Q3 z
301	Q1 k	H	H	Q3 v
302	Q1 k	H	H	Q3 w
303	Q1 k	H	H	Q3 x
304	Q1 k	H	H	Q3 y
305	Q1 k	H	H	Q3 z
306	Q1 k	H	Me	Q3 v
307	Q1 k	H	Me	Q3 w

308	Q1k	H	Me	Q3x
309	Q1k	H	Me	Q3y
310	Q1k	H	Me	Q3z
311	Q1k	Me	H	Q3v
312	Q1k	Me	H	Q3w
313	Q1k	Me	H	Q3x
314	Q1k	Me	H	Q3y
315	Q1k	Me	H	Q3z
316	Q1k	Me	Me	Q3v
317	Q1k	Me	Me	Q3w
318	Q1k	Me	Me	Q3x
319	Q1k	Me	Me	Q3y
320	Q1k	Me	Me	Q3z
321	Q1k	CF3	H	Q3v
322	Q1k	CF3	H	Q3w
323	Q1k	CF3	H	Q3x
324	Q1k	CF3	H	Q3y
325	Q1k	CF3	H	Q3z
326	Q1k	CF3	Me	Q3v
327	Q1k	CF3	Me	Q3w
328	Q1k	CF3	Me	Q3x
329	Q1k	CF3	Me	Q3y
330	Q1k	CF3	Me	Q3z
331	Q1l	H	H	Q3v
332	Q1l	H	H	Q3w
333	Q1l	H	H	Q3x
334	Q1l	H	H	Q3y
335	Q1l	H	H	Q3z
336	Q1l	H	Me	Q3v
337	Q1l	H	Me	Q3w
338	Q1l	H	Me	Q3x
339	Q1l	H	Me	Q3y
340	Q1l	H	Me	Q3z
341	Q1l	Me	H	Q3v
342	Q1l	Me	H	Q3w
343	Q1l	Me	H	Q3x
344	Q1l	Me	H	Q3y
345	Q1l	Me	H	Q3z
346	Q1l	Me	Me	Q3v
347	Q1l	Me	Me	Q3w
348	Q1l	Me	Me	Q3x
349	Q1l	Me	Me	Q3y
350	Q1l	Me	Me	Q3z
351	Q1l	CF3	H	Q3v
352	Q1l	CF3	H	Q3w
353	Q1l	CF3	H	Q3x
354	Q1l	CF3	H	Q3y
355	Q1l	CF3	H	Q3z
356	Q1l	CF3	Me	Q3v
357	Q1l	CF3	Me	Q3w

358	Q1l	CF3	Me	Q3x
359	Q1l	CF3	Me	Q3y
360	Q1l	CF3	Me	Q3z
361	Q1m	H	H	Q3v
362	Q1m	H	H	Q3w
363	Q1m	H	H	Q3x
364	Q1m	H	H	Q3y
365	Q1m	H	H	Q3z
366	Q1m	H	Me	Q3v
367	Q1m	H	Me	Q3w
368	Q1m	H	Me	Q3x
369	Q1m	H	Me	Q3y
370	Q1m	H	Me	Q3z
371	Q1m	Me	H	Q3v
372	Q1m	Me	H	Q3w
373	Q1m	Me	H	Q3x
374	Q1m	Me	H	Q3y
375	Q1m	Me	H	Q3z
376	Q1m	Me	Me	Q3v
377	Q1m	Me	Me	Q3w
378	Q1m	Me	Me	Q3x
379	Q1m	Me	Me	Q3y
380	Q1m	Me	Me	Q3z
381	Q1m	CF3	H	Q3v
382	Q1m	CF3	H	Q3w
383	Q1m	CF3	H	Q3x
384	Q1m	CF3	H	Q3y
385	Q1m	CF3	H	Q3z
386	Q1m	CF3	Me	Q3v
387	Q1m	CF3	Me	Q3w
388	Q1m	CF3	Me	Q3x
389	Q1m	CF3	Me	Q3y
390	Q1m	CF3	Me	Q3z
391	Q1n	H	H	Q3v
392	Q1n	H	H	Q3w
393	Q1n	H	H	Q3x
394	Q1n	H	H	Q3y
395	Q1n	H	H	Q3z
396	Q1n	H	Me	Q3v
397	Q1n	H	Me	Q3w
398	Q1n	H	Me	Q3x
399	Q1n	H	Me	Q3y
400	Q1n	H	Me	Q3z
401	Q1n	Me	H	Q3v
402	Q1n	Me	H	Q3w
403	Q1n	Me	H	Q3x
404	Q1n	Me	H	Q3y
405	Q1n	Me	H	Q3z
406	Q1n	Me	Me	Q3v
407	Q1n	Me	Me	Q3w

408	Q1n	Me	Me	Q3x
409	Q1n	Me	Me	Q3y
410	Q1n	Me	Me	Q3z
411	Q1n	CF3	H	Q3v
412	Q1n	CF3	H	Q3w
413	Q1n	CF3	H	Q3x
414	Q1n	CF3	H	Q3y
415	Q1n	CF3	H	Q3z
416	Q1n	CF3	Me	Q3v
417	Q1n	CF3	Me	Q3w
418	Q1n	CF3	Me	Q3x
419	Q1n	CF3	Me	Q3y
420	Q1n	CF3	Me	Q3z
421	Q1o	H	H	Q3v
422	Q1o	H	H	Q3w
423	Q1o	H	H	Q3x
424	Q1o	H	H	Q3y
425	Q1o	H	H	Q3z
426	Q1o	H	Me	Q3v
427	Q1o	H	Me	Q3w
428	Q1o	H	Me	Q3x
429	Q1o	H	Me	Q3y
430	Q1o	H	Me	Q3z
431	Q1o	Me	H	Q3v
432	Q1o	Me	H	Q3w
433	Q1o	Me	H	Q3x
434	Q1o	Me	H	Q3y
435	Q1o	Me	H	Q3z
436	Q1o	Me	Me	Q3v
437	Q1o	Me	Me	Q3w
438	Q1o	Me	Me	Q3x
439	Q1o	Me	Me	Q3y
440	Q1o	Me	Me	Q3z
441	Q1o	CF3	H	Q3v
442	Q1o	CF3	H	Q3w
443	Q1o	CF3	H	Q3x
444	Q1o	CF3	H	Q3y
445	Q1o	CF3	H	Q3z
446	Q1o	CF3	Me	Q3v
447	Q1o	CF3	Me	Q3w
448	Q1o	CF3	Me	Q3x
449	Q1o	CF3	Me	Q3y
450	Q1o	CF3	Me	Q3z
451	Q1p	H	H	Q3v
452	Q1p	H	H	Q3w
453	Q1p	H	H	Q3x
454	Q1p	H	H	Q3y
455	Q1p	H	H	Q3z
456	Q1p	H	Me	Q3v
457	Q1p	H	Me	Q3w

458	Q1p	H	Me	Q3x
459	Q1p	H	Me	Q3y
460	Q1p	H	Me	Q3z
461	Q1p	Me	H	Q3v
462	Q1p	Me	H	Q3w
463	Q1p	Me	H	Q3x
464	Q1p	Me	H	Q3y
465	Q1p	Me	H	Q3z
466	Q1p	Me	Me	Q3v
467	Q1p	Me	Me	Q3w
468	Q1p	Me	Me	Q3x
469	Q1p	Me	Me	Q3y
470	Q1p	Me	Me	Q3z
471	Q1p	CF3	H	Q3v
472	Q1p	CF3	H	Q3w
473	Q1p	CF3	H	Q3x
474	Q1p	CF3	H	Q3y
475	Q1p	CF3	H	Q3z
476	Q1p	CF3	Me	Q3v
477	Q1p	CF3	Me	Q3w
478	Q1p	CF3	Me	Q3x
479	Q1p	CF3	Me	Q3y
480	Q1p	CF3	Me	Q3z
481	Q1q	H	H	Q3v
482	Q1q	H	H	Q3w
483	Q1q	H	H	Q3x
484	Q1q	H	H	Q3y
485	Q1q	H	H	Q3z
486	Q1q	H	Me	Q3v
487	Q1q	H	Me	Q3w
488	Q1q	H	Me	Q3x
489	Q1q	H	Me	Q3y
490	Q1q	H	Me	Q3z
491	Q1q	Me	H	Q3v
492	Q1q	Me	H	Q3w
493	Q1q	Me	H	Q3x
494	Q1q	Me	H	Q3y
495	Q1q	Me	H	Q3z
496	Q1q	Me	Me	Q3v
497	Q1q	Me	Me	Q3w
498	Q1q	Me	Me	Q3x
499	Q1q	Me	Me	Q3y
500	Q1q	Me	Me	Q3z
501	Q1q	CF3	H	Q3v
502	Q1q	CF3	H	Q3w
503	Q1q	CF3	H	Q3x
504	Q1q	CF3	H	Q3y
505	Q1q	CF3	H	Q3z
506	Q1q	CF3	Me	Q3v
507	Q1q	CF3	Me	Q3w

508	Q1 q	CF3	Me	Q3 x
509	Q1 q	CF3	Me	Q3 y
510	Q1 q	CF3	Me	Q3 z
511	Q1 r	H	H	Q3 v
512	Q1 r	H	H	Q3 w
513	Q1 r	H	H	Q3 x
514	Q1 r	H	H	Q3 y
515	Q1 r	H	H	Q3 z
516	Q1 r	H	Me	Q3 v
517	Q1 r	H	Me	Q3 w
518	Q1 r	H	Me	Q3 x
519	Q1 r	H	Me	Q3 y
520	Q1 r	H	Me	Q3 z
521	Q1 r	Me	H	Q3 v
522	Q1 r	Me	H	Q3 w
523	Q1 r	Me	H	Q3 x
524	Q1 r	Me	H	Q3 y
525	Q1 r	Me	H	Q3 z
526	Q1 r	Me	Me	Q3 v
527	Q1 r	Me	Me	Q3 w
528	Q1 r	Me	Me	Q3 x
529	Q1 r	Me	Me	Q3 y
530	Q1 r	Me	Me	Q3 z
531	Q1 r	CF3	H	Q3 v
532	Q1 r	CF3	H	Q3 w
533	Q1 r	CF3	H	Q3 x
534	Q1 r	CF3	H	Q3 y
535	Q1 r	CF3	H	Q3 z
536	Q1 r	CF3	Me	Q3 v
537	Q1 r	CF3	Me	Q3 w
538	Q1 r	CF3	Me	Q3 x
539	Q1 r	CF3	Me	Q3 y
540	Q1 r	CF3	Me	Q3 z
541	Q1 s	H	H	Q3 v
542	Q1 s	H	H	Q3 w
543	Q1 s	H	H	Q3 x
544	Q1 s	H	H	Q3 y
545	Q1 s	H	H	Q3 z
546	Q1 s	H	Me	Q3 v
547	Q1 s	H	Me	Q3 w
548	Q1 s	H	Me	Q3 x
549	Q1 s	H	Me	Q3 y
550	Q1 s	H	Me	Q3 z
551	Q1 s	Me	H	Q3 v
552	Q1 s	Me	H	Q3 w
553	Q1 s	Me	H	Q3 x
554	Q1 s	Me	H	Q3 y
555	Q1 s	Me	H	Q3 z
556	Q1 s	Me	Me	Q3 v
557	Q1 s	Me	Me	Q3 w

558	Q1s	Me	Me	Q3x
559	Q1s	Me	Me	Q3y
560	Q1s	Me	Me	Q3z
561	Q1s	CF3	H	Q3v
562	Q1s	CF3	H	Q3w
563	Q1s	CF3	H	Q3x
564	Q1s	CF3	H	Q3y
565	Q1s	CF3	H	Q3z
566	Q1s	CF3	Me	Q3v
567	Q1s	CF3	Me	Q3w
568	Q1s	CF3	Me	Q3x
569	Q1s	CF3	Me	Q3y
570	Q1s	CF3	Me	Q3z
571	Q1t	H	H	Q3v
572	Q1t	H	H	Q3w
573	Q1t	H	H	Q3x
574	Q1t	H	H	Q3y
575	Q1t	H	H	Q3z
576	Q1t	H	Me	Q3v
577	Q1t	H	Me	Q3w
578	Q1t	H	Me	Q3x
579	Q1t	H	Me	Q3y
580	Q1t	H	Me	Q3z
581	Q1t	Me	H	Q3v
582	Q1t	Me	H	Q3w
583	Q1t	Me	H	Q3x
584	Q1t	Me	H	Q3y
585	Q1t	Me	H	Q3z
586	Q1t	Me	Me	Q3v
587	Q1t	Me	Me	Q3w
588	Q1t	Me	Me	Q3x
589	Q1t	Me	Me	Q3y
590	Q1t	Me	Me	Q3z
591	Q1t	CF3	H	Q3v
592	Q1t	CF3	H	Q3w
593	Q1t	CF3	H	Q3x
594	Q1t	CF3	H	Q3y
595	Q1t	CF3	H	Q3z
596	Q1t	CF3	Me	Q3v
597	Q1t	CF3	Me	Q3w
598	Q1t	CF3	Me	Q3x
599	Q1t	CF3	Me	Q3y
600	Q1t	CF3	Me	Q3z
601	Q1u	H	H	Q3v
602	Q1u	H	H	Q3w
603	Q1u	H	H	Q3x
604	Q1u	H	H	Q3y
605	Q1u	H	H	Q3z
606	Q1u	H	Me	Q3v
607	Q1u	H	Me	Q3w

608	Q1u	H	Me	Q3x
609	Q1u	H	Me	Q3y
610	Q1u	H	Me	Q3z
611	Q1u	Me	H	Q3v
612	Q1u	Me	H	Q3w
613	Q1u	Me	H	Q3x
614	Q1u	Me	H	Q3y
615	Q1u	Me	H	Q3z
616	Q1u	Me	Me	Q3v
617	Q1u	Me	Me	Q3w
618	Q1u	Me	Me	Q3x
619	Q1u	Me	Me	Q3y
620	Q1u	Me	Me	Q3z
621	Q1u	CF3	H	Q3v
622	Q1u	CF3	H	Q3w
623	Q1u	CF3	H	Q3x
624	Q1u	CF3	H	Q3y
625	Q1u	CF3	H	Q3z
626	Q1u	CF3	Me	Q3v
627	Q1u	CF3	Me	Q3w
628	Q1u	CF3	Me	Q3x
629	Q1u	CF3	Me	Q3y
630	Q1u	CF3	Me	Q3z
631	Q1v	H	H	Q3v
632	Q1v	H	H	Q3w
633	Q1v	H	H	Q3x
634	Q1v	H	H	Q3y
635	Q1v	H	H	Q3z
636	Q1v	H	Me	Q3v
637	Q1v	H	Me	Q3w
638	Q1v	H	Me	Q3x
639	Q1v	H	Me	Q3y
640	Q1v	H	Me	Q3z
641	Q1v	Me	H	Q3v
642	Q1v	Me	H	Q3w
643	Q1v	Me	H	Q3x
644	Q1v	Me	H	Q3y
645	Q1v	Me	H	Q3z
646	Q1v	Me	Me	Q3v
647	Q1v	Me	Me	Q3w
648	Q1v	Me	Me	Q3x
649	Q1v	Me	Me	Q3y
650	Q1v	Me	Me	Q3z
651	Q1v	CF3	H	Q3v
652	Q1v	CF3	H	Q3w
653	Q1v	CF3	H	Q3x
654	Q1v	CF3	H	Q3y
655	Q1v	CF3	H	Q3z
656	Q1v	CF3	Me	Q3v
657	Q1v	CF3	Me	Q3w

658	Q1 v	CF3	Me	Q3 x
659	Q1 v	CF3	Me	Q3 y
660	Q1 v	CF3	Me	Q3 z
661	Q1 w	H	H	Q3 v
662	Q1 w	H	H	Q3 w
663	Q1 w	H	H	Q3 x
664	Q1 w	H	H	Q3 y
665	Q1 w	H	H	Q3 z
666	Q1 w	H	Me	Q3 v
667	Q1 w	H	Me	Q3 w
668	Q1 w	H	Me	Q3 x
669	Q1 w	H	Me	Q3 y
670	Q1 w	H	Me	Q3 z
671	Q1 w	Me	H	Q3 v
672	Q1 w	Me	H	Q3 w
673	Q1 w	Me	H	Q3 x
674	Q1 w	Me	H	Q3 y
675	Q1 w	Me	H	Q3 z
676	Q1 w	Me	Me	Q3 v
677	Q1 w	Me	Me	Q3 w
678	Q1 w	Me	Me	Q3 x
679	Q1 w	Me	Me	Q3 y
680	Q1 w	Me	Me	Q3 z
681	Q1 w	CF3	H	Q3 v
682	Q1 w	CF3	H	Q3 w
683	Q1 w	CF3	H	Q3 x
684	Q1 w	CF3	H	Q3 y
685	Q1 w	CF3	H	Q3 z
686	Q1 w	CF3	Me	Q3 v
687	Q1 w	CF3	Me	Q3 w
688	Q1 w	CF3	Me	Q3 x
689	Q1 w	CF3	Me	Q3 y
690	Q1 w	CF3	Me	Q3 z
691	Q1 x	H	H	Q3 v
692	Q1 x	H	H	Q3 w
693	Q1 x	H	H	Q3 x
694	Q1 x	H	H	Q3 y
695	Q1 x	H	H	Q3 z
696	Q1 x	H	Me	Q3 v
697	Q1 x	H	Me	Q3 w
698	Q1 x	H	Me	Q3 x
699	Q1 x	H	Me	Q3 y
700	Q1 x	H	Me	Q3 z
701	Q1 x	Me	H	Q3 v
702	Q1 x	Me	H	Q3 w
703	Q1 x	Me	H	Q3 x
704	Q1 x	Me	H	Q3 y
705	Q1 x	Me	H	Q3 z
706	Q1 x	Me	Me	Q3 v
707	Q1 x	Me	Me	Q3 w

708	Q1 x	Me	Me	Q3 x
709	Q1 x	Me	Me	Q3 y
710	Q1 x	Me	Me	Q3 z
711	Q1 x	CF3	H	Q3 v
712	Q1 x	CF3	H	Q3 w
713	Q1 x	CF3	H	Q3 x
714	Q1 x	CF3	H	Q3 y
715	Q1 x	CF3	H	Q3 z
716	Q1 x	CF3	Me	Q3 v
717	Q1 x	CF3	Me	Q3 w
718	Q1 x	CF3	Me	Q3 x
719	Q1 x	CF3	Me	Q3 y
720	Q1 x	CF3	Me	Q3 z
721	Q1 y	H	H	Q3 v
722	Q1 y	H	H	Q3 w
723	Q1 y	H	H	Q3 x
724	Q1 y	H	H	Q3 y
725	Q1 y	H	H	Q3 z
726	Q1 y	H	Me	Q3 v
727	Q1 y	H	Me	Q3 w
728	Q1 y	H	Me	Q3 x
729	Q1 y	H	Me	Q3 y
730	Q1 y	H	Me	Q3 z
731	Q1 y	Me	H	Q3 v
732	Q1 y	Me	H	Q3 w
733	Q1 y	Me	H	Q3 x
734	Q1 y	Me	H	Q3 y
735	Q1 y	Me	H	Q3 z
736	Q1 y	Me	Me	Q3 v
737	Q1 y	Me	Me	Q3 w
738	Q1 y	Me	Me	Q3 x
739	Q1 y	Me	Me	Q3 y
740	Q1 y	Me	Me	Q3 z
741	Q1 y	CF3	H	Q3 v
742	Q1 y	CF3	H	Q3 w
743	Q1 y	CF3	H	Q3 x
744	Q1 y	CF3	H	Q3 y
745	Q1 y	CF3	H	Q3 z
746	Q1 y	CF3	Me	Q3 v
747	Q1 y	CF3	Me	Q3 w
748	Q1 y	CF3	Me	Q3 x
749	Q1 y	CF3	Me	Q3 y
750	Q1 y	CF3	Me	Q3 z
751	Q1 z	H	H	Q3 v
752	Q1 z	H	H	Q3 w
753	Q1 z	H	H	Q3 x
754	Q1 z	H	H	Q3 y
755	Q1 z	H	H	Q3 z
756	Q1 z	H	Me	Q3 v
757	Q1 z	H	Me	Q3 w

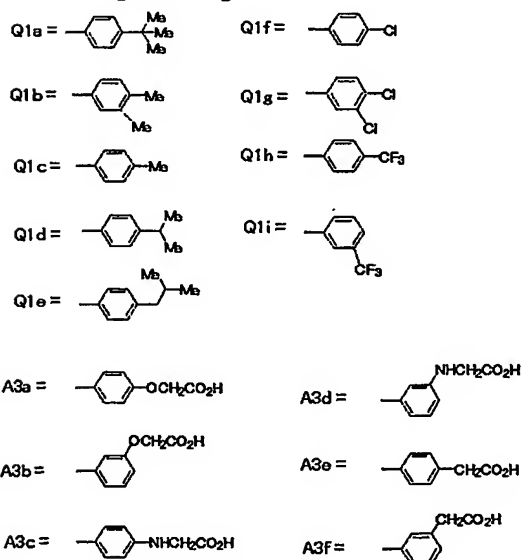
758	Q1z	H	Me	Q3x
759	Q1z	H	Me	Q3y
760	Q1z	H	Me	Q3z
761	Q1z	Me	H	Q3v
762	Q1z	Me	H	Q3w
763	Q1z	Me	H	Q3x
764	Q1z	Me	H	Q3y
765	Q1z	Me	H	Q3z
766	Q1z	Me	Me	Q3v
767	Q1z	Me	Me	Q3w
768	Q1z	Me	Me	Q3x
769	Q1z	Me	Me	Q3y
770	Q1z	Me	Me	Q3z
771	Q1z	CF3	H	Q3v
772	Q1z	CF3	H	Q3w
773	Q1z	CF3	H	Q3x
774	Q1z	CF3	H	Q3y
775	Q1z	CF3	H	Q3z
776	Q1z	CF3	Me	Q3v
777	Q1z	CF3	Me	Q3w
778	Q1z	CF3	Me	Q3x
779	Q1z	CF3	Me	Q3y
780	Q1z	CF3	Me	Q3z

【0188】

132) R⁷、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ が以下に示す第3表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第3表における記号は以下の置換基を示す。

【0189】

【化12】



【0190】

第3表

番号	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
----	----------------	----------------	----------------	-----------------

1	Q 1 a	Me	Me	A 3 a
2	Q 1 a	Me	Me	A 3 b
3	Q 1 a	Me	Me	A 3 c
4	Q 1 a	Me	Me	A 3 d
5	Q 1 a	Me	Me	A 3 e
6	Q 1 a	Me	Me	A 3 f
7	Q 1 a	Me	H	A 3 a
8	Q 1 a	Me	H	A 3 b
9	Q 1 a	Me	H	A 3 c
1 0	Q 1 a	Me	H	A 3 d
1 1	Q 1 a	Me	H	A 3 e
1 2	Q 1 a	Me	H	A 3 f
1 3	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 a
1 4	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 b
1 5	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 c
1 6	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 d
1 7	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 e
1 8	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 f
1 9	Q 1 a	CF 3	H	A 3 a
2 0	Q 1 a	CF 3	H	A 3 b
2 1	Q 1 a	CF 3	H	A 3 c
2 2	Q 1 a	CF 3	H	A 3 d
2 3	Q 1 a	CF 3	H	A 3 e
2 4	Q 1 a	CF 3	H	A 3 f
2 5	Q 1 b	Me	Me	A 3 a
2 6	Q 1 b	Me	Me	A 3 b
2 7	Q 1 b	Me	Me	A 3 c
2 8	Q 1 b	Me	Me	A 3 d
2 9	Q 1 b	Me	Me	A 3 e
3 0	Q 1 b	Me	Me	A 3 f
3 1	Q 1 b	Me	H	A 3 a
3 2	Q 1 b	Me	H	A 3 b
3 3	Q 1 b	Me	H	A 3 c
3 4	Q 1 b	Me	H	A 3 d
3 5	Q 1 b	Me	H	A 3 e
3 6	Q 1 b	Me	H	A 3 f
3 7	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 a
3 8	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 b
3 9	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 c
4 0	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 d
4 1	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 e
4 2	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 f
4 3	Q 1 b	CF 3	H	A 3 a
4 4	Q 1 b	CF 3	H	A 3 b
4 5	Q 1 b	CF 3	H	A 3 c
4 6	Q 1 b	CF 3	H	A 3 d
4 7	Q 1 b	CF 3	H	A 3 e
4 8	Q 1 b	CF 3	H	A 3 f
4 9	Q 1 c	Me	Me	A 3 a
5 0	Q 1 c	Me	Me	A 3 b

5 1	Q 1 c	Me	Me	A 3 c
5 2	Q 1 c	Me	Me	A 3 d
5 3	Q 1 c	Me	Me	A 3 e
5 4	Q 1 c	Me	Me	A 3 f
5 5	Q 1 c	Me	H	A 3 a
5 6	Q 1 c	Me	H	A 3 b
5 7	Q 1 c	Me	H	A 3 c
5 8	Q 1 c	Me	H	A 3 d
5 9	Q 1 c	Me	H	A 3 e
6 0	Q 1 c	Me	H	A 3 f
6 1	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 a
6 2	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 b
6 3	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 c
6 4	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 d
6 5	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 e
6 6	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 f
6 7	Q 1 c	CF 3	H	A 3 a
6 8	Q 1 c	CF 3	H	A 3 b
6 9	Q 1 c	CF 3	H	A 3 c
7 0	Q 1 c	CF 3	H	A 3 d
7 1	Q 1 c	CF 3	H	A 3 e
7 2	Q 1 c	CF 3	H	A 3 f
7 3	Q 1 d	Me	Me	A 3 a
7 4	Q 1 d	Me	Me	A 3 b
7 5	Q 1 d	Me	Me	A 3 c
7 6	Q 1 d	Me	Me	A 3 d
7 7	Q 1 d	Me	Me	A 3 e
7 8	Q 1 d	Me	Me	A 3 f
7 9	Q 1 d	Me	H	A 3 a
8 0	Q 1 d	Me	H	A 3 b
8 1	Q 1 d	Me	H	A 3 c
8 2	Q 1 d	Me	H	A 3 d
8 3	Q 1 d	Me	H	A 3 e
8 4	Q 1 d	Me	H	A 3 f
8 5	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 a
8 6	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 b
8 7	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 c
8 8	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 d
8 9	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 e
9 0	Q 1 d	CF 3	Me	A 3 f
9 1	Q 1 d	CF 3	H	A 3 a
9 2	Q 1 d	CF 3	H	A 3 b
9 3	Q 1 d	CF 3	H	A 3 c
9 4	Q 1 d	CF 3	H	A 3 d
9 5	Q 1 d	CF 3	H	A 3 e
9 6	Q 1 d	CF 3	H	A 3 f
9 7	Q 1 e	Me	Me	A 3 a
9 8	Q 1 e	Me	Me	A 3 b
9 9	Q 1 e	Me	Me	A 3 c
1 0 0	Q 1 e	Me	Me	A 3 d

1 0 1	Q 1 e	M e	M e	A 3 e
1 0 2	Q 1 e	M e	M e	A 3 f
1 0 3	Q 1 e	M e	H	A 3 a
1 0 4	Q 1 e	M e	H	A 3 b
1 0 5	Q 1 e	M e	H	A 3 c
1 0 6	Q 1 e	M e	H	A 3 d
1 0 7	Q 1 e	M e	H	A 3 e
1 0 8	Q 1 e	M e	H	A 3 f
1 0 9	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 a
1 1 0	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 b
1 1 1	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 c
1 1 2	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 d
1 1 3	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 e
1 1 4	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 f
1 1 5	Q 1 e	C F 3	H	A 3 a
1 1 6	Q 1 e	C F 3	H	A 3 b
1 1 7	Q 1 e	C F 3	H	A 3 c
1 1 8	Q 1 e	C F 3	H	A 3 d
1 1 9	Q 1 e	C F 3	H	A 3 e
1 2 0	Q 1 e	C F 3	H	A 3 f
1 2 1	Q 1 f	M e	M e	A 3 a
1 2 2	Q 1 f	M e	M e	A 3 b
1 2 3	Q 1 f	M e	M e	A 3 c
1 2 4	Q 1 f	M e	M e	A 3 d
1 2 5	Q 1 f	M e	M e	A 3 e
1 2 6	Q 1 f	M e	M e	A 3 f
1 2 7	Q 1 f	M e	H	A 3 a
1 2 8	Q 1 f	M e	H	A 3 b
1 2 9	Q 1 f	M e	H	A 3 c
1 3 0	Q 1 f	M e	H	A 3 d
1 3 1	Q 1 f	M e	H	A 3 e
1 3 2	Q 1 f	M e	H	A 3 f
1 3 3	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 a
1 3 4	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 b
1 3 5	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 c
1 3 6	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 d
1 3 7	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 e
1 3 8	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 f
1 3 9	Q 1 f	C F 3	H	A 3 a
1 4 0	Q 1 f	C F 3	H	A 3 b
1 4 1	Q 1 f	C F 3	H	A 3 c
1 4 2	Q 1 f	C F 3	H	A 3 d
1 4 3	Q 1 f	C F 3	H	A 3 e
1 4 4	Q 1 f	C F 3	H	A 3 f
1 4 5	Q 1 g	M e	M e	A 3 a
1 4 6	Q 1 g	M e	M e	A 3 b
1 4 7	Q 1 g	M e	M e	A 3 c
1 4 8	Q 1 g	M e	M e	A 3 d
1 4 9	Q 1 g	M e	M e	A 3 e
1 5 0	Q 1 g	M e	M e	A 3 f

151	Q1g	Me	H	A3a
152	Q1g	Me	H	A3b
153	Q1g	Me	H	A3c
154	Q1g	Me	H	A3d
155	Q1g	Me	H	A3e
156	Q1g	Me	H	A3f
157	Q1g	CF3	Me	A3a
158	Q1g	CF3	Me	A3b
159	Q1g	CF3	Me	A3c
160	Q1g	CF3	Me	A3d
161	Q1g	CF3	Me	A3e
162	Q1g	CF3	Me	A3f
163	Q1g	CF3	H	A3a
164	Q1g	CF3	H	A3b
165	Q1g	CF3	H	A3c
166	Q1g	CF3	H	A3d
167	Q1g	CF3	H	A3e
168	Q1g	CF3	H	A3f
169	Q1h	Me	Me	A3a
170	Q1h	Me	Me	A3b
171	Q1h	Me	Me	A3c
172	Q1h	Me	Me	A3d
173	Q1h	Me	Me	A3e
174	Q1h	Me	Me	A3f
175	Q1h	Me	H	A3a
176	Q1h	Me	H	A3b
177	Q1h	Me	H	A3c
178	Q1h	Me	H	A3d
179	Q1h	Me	H	A3e
180	Q1h	Me	H	A3f
181	Q1h	CF3	Me	A3a
182	Q1h	CF3	Me	A3b
183	Q1h	CF3	Me	A3c
184	Q1h	CF3	Me	A3d
185	Q1h	CF3	Me	A3e
186	Q1h	CF3	Me	A3f
187	Q1h	CF3	H	A3a
188	Q1h	CF3	H	A3b
189	Q1h	CF3	H	A3c
190	Q1h	CF3	H	A3d
191	Q1h	CF3	H	A3e
192	Q1h	CF3	H	A3f
193	Q1i	Me	Me	A3a
194	Q1i	Me	Me	A3b
195	Q1i	Me	Me	A3c
196	Q1i	Me	Me	A3d
197	Q1i	Me	Me	A3e
198	Q1i	Me	Me	A3f
199	Q1i	Me	H	A3a
200	Q1i	Me	H	A3b

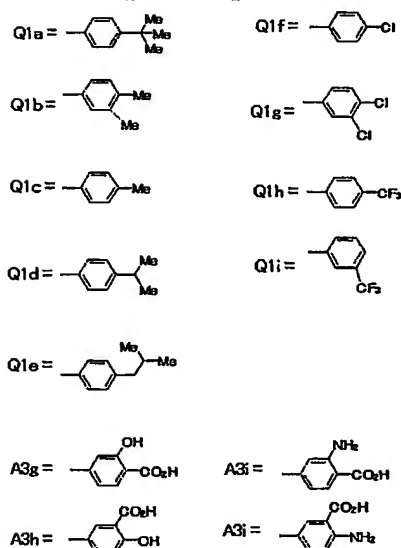
201	Q1i	Me	H	A3c
202	Q1i	Me	H	A3d
203	Q1i	Me	H	A3e
204	Q1i	Me	H	A3f
205	Q1i	CF ₃	Me	A3a
206	Q1i	CF ₃	Me	A3b
207	Q1i	CF ₃	Me	A3c
208	Q1i	CF ₃	Me	A3d
209	Q1i	CF ₃	Me	A3e
210	Q1i	CF ₃	Me	A3f
211	Q1i	CF ₃	H	A3a
212	Q1i	CF ₃	H	A3b
213	Q1i	CF ₃	H	A3c
214	Q1i	CF ₃	H	A3d
215	Q1i	CF ₃	H	A3e
216	Q1i	CF ₃	H	A3f

【0191】

133) R¹²、R¹³、R¹⁴ 及び R¹⁵ が以下に示す第4表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第4表における記号は以下の置換基を示す。

【0192】

【化13】



【0193】

第4表

No	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵
1	Q1a	Me	H	A3g
2	Q1a	Me	H	A3h
3	Q1a	Me	H	A3i
4	Q1a	Me	H	A3j
5	Q1a	Me	Me	A3g
6	Q1a	Me	Me	A3h
7	Q1a	Me	Me	A3i

8	Q 1 a	Me	Me	A 3 j
9	Q 1 a	CF 3	H	A 3 g
10	Q 1 a	CF 3	H	A 3 h
11	Q 1 a	CF 3	H	A 3 i
12	Q 1 a	CF 3	H	A 3 j
13	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 g
14	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 h
15	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 i
16	Q 1 a	CF 3	Me	A 3 j
17	Q 1 b	Me	H	A 3 g
18	Q 1 b	Me	H	A 3 h
19	Q 1 b	Me	H	A 3 i
20	Q 1 b	Me	H	A 3 j
21	Q 1 b	Me	Me	A 3 g
22	Q 1 b	Me	Me	A 3 h
23	Q 1 b	Me	Me	A 3 i
24	Q 1 b	Me	Me	A 3 j
25	Q 1 b	CF 3	H	A 3 g
26	Q 1 b	CF 3	H	A 3 h
27	Q 1 b	CF 3	H	A 3 i
28	Q 1 b	CF 3	H	A 3 j
29	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 g
30	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 h
31	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 i
32	Q 1 b	CF 3	Me	A 3 j
33	Q 1 c	Me	H	A 3 g
34	Q 1 c	Me	H	A 3 h
35	Q 1 c	Me	H	A 3 i
36	Q 1 c	Me	H	A 3 j
37	Q 1 c	Me	Me	A 3 g
38	Q 1 c	Me	Me	A 3 h
39	Q 1 c	Me	Me	A 3 i
40	Q 1 c	Me	Me	A 3 j
41	Q 1 c	CF 3	H	A 3 g
42	Q 1 c	CF 3	H	A 3 h
43	Q 1 c	CF 3	H	A 3 i
44	Q 1 c	CF 3	H	A 3 j
45	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 g
46	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 h
47	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 i
48	Q 1 c	CF 3	Me	A 3 j
49	Q 1 d	Me	H	A 3 g
50	Q 1 d	Me	H	A 3 h
51	Q 1 d	Me	H	A 3 i
52	Q 1 d	Me	H	A 3 j
53	Q 1 d	Me	Me	A 3 g
54	Q 1 d	Me	Me	A 3 h
55	Q 1 d	Me	Me	A 3 i
56	Q 1 d	Me	Me	A 3 j
57	Q 1 d	CF 3	H	A 3 g

5 8	Q 1 d	C F 3	H	A 3 h
5 9	Q 1 d	C F 3	H	A 3 i
6 0	Q 1 d	C F 3	H	A 3 j
6 1	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 g
6 2	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 h
6 3	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 i
6 4	Q 1 d	C F 3	M e	A 3 j
6 5	Q 1 e	M e	H	A 3 g
6 6	Q 1 e	M e	H	A 3 h
6 7	Q 1 e	M e	H	A 3 i
6 8	Q 1 e	M e	H	A 3 j
6 9	Q 1 e	M e	M e	A 3 g
7 0	Q 1 e	M e	M e	A 3 h
7 1	Q 1 e	M e	M e	A 3 i
7 2	Q 1 e	M e	M e	A 3 j
7 3	Q 1 e	C F 3	H	A 3 g
7 4	Q 1 e	C F 3	H	A 3 h
7 5	Q 1 e	C F 3	H	A 3 i
7 6	Q 1 e	C F 3	H	A 3 j
7 7	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 g
7 8	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 h
7 9	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 i
8 0	Q 1 e	C F 3	M e	A 3 j
8 1	Q 1 f	M e	H	A 3 g
8 2	Q 1 f	M e	H	A 3 h
8 3	Q 1 f	M e	H	A 3 i
8 4	Q 1 f	M e	H	A 3 j
8 5	Q 1 f	M e	M e	A 3 g
8 6	Q 1 f	M e	M e	A 3 h
8 7	Q 1 f	M e	M e	A 3 i
8 8	Q 1 f	M e	M e	A 3 j
8 9	Q 1 f	C F 3	H	A 3 g
9 0	Q 1 f	C F 3	H	A 3 h
9 1	Q 1 f	C F 3	H	A 3 i
9 2	Q 1 f	C F 3	H	A 3 j
9 3	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 g
9 4	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 h
9 5	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 i
9 6	Q 1 f	C F 3	M e	A 3 j
9 7	Q 1 g	M e	H	A 3 g
9 8	Q 1 g	M e	H	A 3 h
9 9	Q 1 g	M e	H	A 3 i
1 0 0	Q 1 g	M e	H	A 3 j
1 0 1	Q 1 g	M e	M e	A 3 g
1 0 2	Q 1 g	M e	M e	A 3 h
1 0 3	Q 1 g	M e	M e	A 3 i
1 0 4	Q 1 g	M e	M e	A 3 j
1 0 5	Q 1 g	C F 3	H	A 3 g
1 0 6	Q 1 g	C F 3	H	A 3 h
1 0 7	Q 1 g	C F 3	H	A 3 i

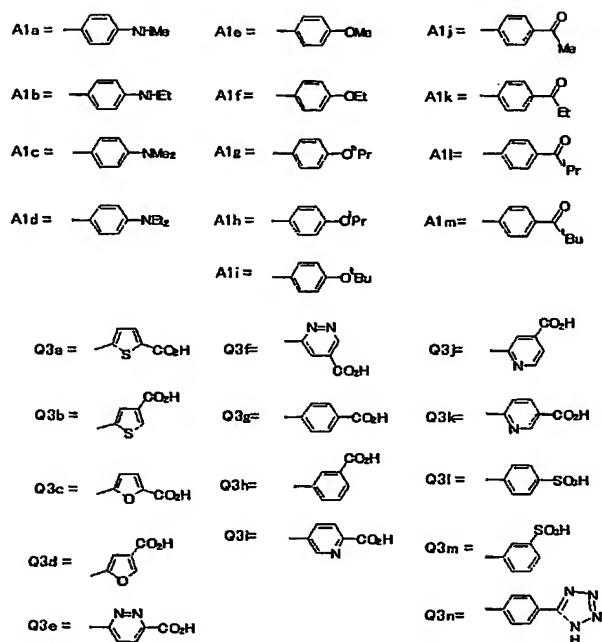
108	Q1g	CF3	H	A3j
109	Q1g	CF3	Me	A3g
110	Q1g	CF3	Me	A3h
111	Q1g	CF3	Me	A3i
112	Q1g	CF3	Me	A3j
113	Q1h	Me	H	A3g
114	Q1h	Me	H	A3h
115	Q1h	Me	H	A3i
116	Q1h	Me	H	A3j
117	Q1h	Me	Me	A3g
118	Q1h	Me	Me	A3h
119	Q1h	Me	Me	A3i
120	Q1h	Me	Me	A3j
121	Q1h	CF3	H	A3g
122	Q1h	CF3	H	A3h
123	Q1h	CF3	H	A3i
124	Q1h	CF3	H	A3j
125	Q1h	CF3	Me	A3g
126	Q1h	CF3	Me	A3h
127	Q1h	CF3	Me	A3i
128	Q1h	CF3	Me	A3j
129	Q1i	Me	H	A3g
130	Q1i	Me	H	A3h
131	Q1i	Me	H	A3i
132	Q1i	Me	H	A3j
133	Q1i	Me	Me	A3g
134	Q1i	Me	Me	A3h
135	Q1i	Me	Me	A3i
136	Q1i	Me	Me	A3j
137	Q1i	CF3	H	A3g
138	Q1i	CF3	H	A3h
139	Q1i	CF3	H	A3i
140	Q1i	CF3	H	A3j
141	Q1i	CF3	Me	A3g
142	Q1i	CF3	Me	A3h
143	Q1i	CF3	Me	A3i
144	Q1i	CF3	Me	A3j

【0194】

134) R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} が以下に示す第5表に記載の組み合わせからなる化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。なお第5表における記号は以下の置換基を示す。

【0195】

【化 14】



【0196】

第5表

	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1	A1a	Me	H	Q3a
2	A1a	Me	H	Q3b
3	A1a	Me	H	Q3c
4	A1a	Me	H	Q3d
5	A1a	Me	H	Q3e
6	A1a	Me	H	Q3f
7	A1a	Me	H	Q3g
8	A1a	Me	H	Q3h
9	A1a	Me	H	Q3i
10	A1a	Me	H	Q3j
11	A1a	Me	H	Q3k
12	A1a	Me	H	Q3l
13	A1a	Me	H	Q3m
14	A1a	Me	H	Q3n
15	A1a	Me	Me	Q3a
16	A1a	Me	Me	Q3b
17	A1a	Me	Me	Q3c
18	A1a	Me	Me	Q3d
19	A1a	Me	Me	Q3e
20	A1a	Me	Me	Q3f
21	A1a	Me	Me	Q3g
22	A1a	Me	Me	Q3h
23	A1a	Me	Me	Q3i
24	A1a	Me	Me	Q3j
25	A1a	Me	Me	Q3k
26	A1a	Me	Me	Q3l

2 7	A 1 a	M e	M e	Q 3 m
2 8	A 1 a	M e	M e	Q 3 n
2 9	A 1 b	M e	H	Q 3 a
3 0	A 1 b	M e	H	Q 3 b
3 1	A 1 b	M e	H	Q 3 c
3 2	A 1 b	M e	H	Q 3 d
3 3	A 1 b	M e	H	Q 3 e
3 4	A 1 b	M e	H	Q 3 f
3 5	A 1 b	M e	H	Q 3 g
3 6	A 1 b	M e	H	Q 3 h
3 7	A 1 b	M e	H	Q 3 i
3 8	A 1 b	M e	H	Q 3 j
3 9	A 1 b	M e	H	Q 3 k
4 0	A 1 b	M e	H	Q 3 l
4 1	A 1 b	M e	H	Q 3 m
4 2	A 1 b	M e	H	Q 3 n
4 3	A 1 b	M e	M e	Q 3 a
4 4	A 1 b	M e	M e	Q 3 b
4 5	A 1 b	M e	M e	Q 3 c
4 6	A 1 b	M e	M e	Q 3 d
4 7	A 1 b	M e	M e	Q 3 e
4 8	A 1 b	M e	M e	Q 3 f
4 9	A 1 b	M e	M e	Q 3 g
5 0	A 1 b	M e	M e	Q 3 h
5 1	A 1 b	M e	M e	Q 3 i
5 2	A 1 b	M e	M e	Q 3 j
5 3	A 1 b	M e	M e	Q 3 k
5 4	A 1 b	M e	M e	Q 3 l
5 5	A 1 b	M e	M e	Q 3 m
5 6	A 1 b	M e	M e	Q 3 n
5 7	A 1 c	M e	H	Q 3 a
5 8	A 1 c	M e	H	Q 3 b
5 9	A 1 c	M e	H	Q 3 c
6 0	A 1 c	M e	H	Q 3 d
6 1	A 1 c	M e	H	Q 3 e
6 2	A 1 c	M e	H	Q 3 f
6 3	A 1 c	M e	H	Q 3 g
6 4	A 1 c	M e	H	Q 3 h
6 5	A 1 c	M e	H	Q 3 i
6 6	A 1 c	M e	H	Q 3 j
6 7	A 1 c	M e	H	Q 3 k
6 8	A 1 c	M e	H	Q 3 l
6 9	A 1 c	M e	H	Q 3 m
7 0	A 1 c	M e	H	Q 3 n
7 1	A 1 c	M e	M e	Q 3 a
7 2	A 1 c	M e	M e	Q 3 b
7 3	A 1 c	M e	M e	Q 3 c
7 4	A 1 c	M e	M e	Q 3 d
7 5	A 1 c	M e	M e	Q 3 e
7 6	A 1 c	M e	M e	Q 3 f

7 7	A 1 c	M e	M e	Q 3 g
7 8	A 1 c	M e	M e	Q 3 h
7 9	A 1 c	M e	M e	Q 3 i
8 0	A 1 c	M e	M e	Q 3 j
8 1	A 1 c	M e	M e	Q 3 k
8 2	A 1 c	M e	M e	Q 3 l
8 3	A 1 c	M e	M e	Q 3 m
8 4	A 1 c	M e	M e	Q 3 n
8 5	A 1 d	M e	H	Q 3 a
8 6	A 1 d	M e	H	Q 3 b
8 7	A 1 d	M e	H	Q 3 c
8 8	A 1 d	M e	H	Q 3 d
8 9	A 1 d	M e	H	Q 3 e
9 0	A 1 d	M e	H	Q 3 f
9 1	A 1 d	M e	H	Q 3 g
9 2	A 1 d	M e	H	Q 3 h
9 3	A 1 d	M e	H	Q 3 i
9 4	A 1 d	M e	H	Q 3 j
9 5	A 1 d	M e	H	Q 3 k
9 6	A 1 d	M e	H	Q 3 l
9 7	A 1 d	M e	H	Q 3 m
9 8	A 1 d	M e	H	Q 3 n
9 9	A 1 d	M e	M e	Q 3 a
1 0 0	A 1 d	M e	M e	Q 3 b
1 0 1	A 1 d	M e	M e	Q 3 c
1 0 2	A 1 d	M e	M e	Q 3 d
1 0 3	A 1 d	M e	M e	Q 3 e
1 0 4	A 1 d	M e	M e	Q 3 f
1 0 5	A 1 d	M e	M e	Q 3 g
1 0 6	A 1 d	M e	M e	Q 3 h
1 0 7	A 1 d	M e	M e	Q 3 i
1 0 8	A 1 d	M e	M e	Q 3 j
1 0 9	A 1 d	M e	M e	Q 3 k
1 1 0	A 1 d	M e	M e	Q 3 l
1 1 1	A 1 d	M e	M e	Q 3 m
1 1 2	A 1 d	M e	M e	Q 3 n
1 1 3	A 1 e	M e	H	Q 3 a
1 1 4	A 1 e	M e	H	Q 3 b
1 1 5	A 1 e	M e	H	Q 3 c
1 1 6	A 1 e	M e	H	Q 3 d
1 1 7	A 1 e	M e	H	Q 3 e
1 1 8	A 1 e	M e	H	Q 3 f
1 1 9	A 1 e	M e	H	Q 3 g
1 2 0	A 1 e	M e	H	Q 3 h
1 2 1	A 1 e	M e	H	Q 3 i
1 2 2	A 1 e	M e	H	Q 3 j
1 2 3	A 1 e	M e	H	Q 3 k
1 2 4	A 1 e	M e	H	Q 3 l
1 2 5	A 1 e	M e	H	Q 3 m
1 2 6	A 1 e	M e	H	Q 3 n

1 2 7	A 1 e	M e	M e	Q 3 a
1 2 8	A 1 e	M e	M e	Q 3 b
1 2 9	A 1 e	M e	M e	Q 3 c
1 3 0	A 1 e	M e	M e	Q 3 d
1 3 1	A 1 e	M e	M e	Q 3 e
1 3 2	A 1 e	M e	M e	Q 3 f
1 3 3	A 1 e	M e	M e	Q 3 g
1 3 4	A 1 e	M e	M e	Q 3 h
1 3 5	A 1 e	M e	M e	Q 3 i
1 3 6	A 1 e	M e	M e	Q 3 j
1 3 7	A 1 e	M e	M e	Q 3 k
1 3 8	A 1 e	M e	M e	Q 3 l
1 3 9	A 1 e	M e	M e	Q 3 m
1 4 0	A 1 e	M e	M e	Q 3 n
1 4 1	A 1 f	M e	H	Q 3 a
1 4 2	A 1 f	M e	H	Q 3 b
1 4 3	A 1 f	M e	H	Q 3 c
1 4 4	A 1 f	M e	H	Q 3 d
1 4 5	A 1 f	M e	H	Q 3 e
1 4 6	A 1 f	M e	H	Q 3 f
1 4 7	A 1 f	M e	H	Q 3 g
1 4 8	A 1 f	M e	H	Q 3 h
1 4 9	A 1 f	M e	H	Q 3 i
1 5 0	A 1 f	M e	H	Q 3 j
1 5 1	A 1 f	M e	H	Q 3 k
1 5 2	A 1 f	M e	H	Q 3 l
1 5 3	A 1 f	M e	H	Q 3 m
1 5 4	A 1 f	M e	H	Q 3 n
1 5 5	A 1 f	M e	M e	Q 3 a
1 5 6	A 1 f	M e	M e	Q 3 b
1 5 7	A 1 f	M e	M e	Q 3 c
1 5 8	A 1 f	M e	M e	Q 3 d
1 5 9	A 1 f	M e	M e	Q 3 e
1 6 0	A 1 f	M e	M e	Q 3 f
1 6 1	A 1 f	M e	M e	Q 3 g
1 6 2	A 1 f	M e	M e	Q 3 h
1 6 3	A 1 f	M e	M e	Q 3 i
1 6 4	A 1 f	M e	M e	Q 3 j
1 6 5	A 1 f	M e	M e	Q 3 k
1 6 6	A 1 f	M e	M e	Q 3 l
1 6 7	A 1 f	M e	M e	Q 3 m
1 6 8	A 1 f	M e	M e	Q 3 n
1 6 9	A 1 g	M e	H	Q 3 a
1 7 0	A 1 g	M e	H	Q 3 b
1 7 1	A 1 g	M e	H	Q 3 c
1 7 2	A 1 g	M e	H	Q 3 d
1 7 3	A 1 g	M e	H	Q 3 e
1 7 4	A 1 g	M e	H	Q 3 f
1 7 5	A 1 g	M e	H	Q 3 g
1 7 6	A 1 g	M e	H	Q 3 h

1 7 7	A 1 g	M e	H	Q 3 i
1 7 8	A 1 g	M e	H	Q 3 j
1 7 9	A 1 g	M e	H	Q 3 k
1 8 0	A 1 g	M e	H	Q 3 l
1 8 1	A 1 g	M e	H	Q 3 m
1 8 2	A 1 g	M e	H	Q 3 n
1 8 3	A 1 g	M e	M e	Q 3 a
1 8 4	A 1 g	M e	M e	Q 3 b
1 8 5	A 1 g	M e	M e	Q 3 c
1 8 6	A 1 g	M e	M e	Q 3 d
1 8 7	A 1 g	M e	M e	Q 3 e
1 8 8	A 1 g	M e	M e	Q 3 f
1 8 9	A 1 g	M e	M e	Q 3 g
1 9 0	A 1 g	M e	M e	Q 3 h
1 9 1	A 1 g	M e	M e	Q 3 i
1 9 2	A 1 g	M e	M e	Q 3 j
1 9 3	A 1 g	M e	M e	Q 3 k
1 9 4	A 1 g	M e	M e	Q 3 l
1 9 5	A 1 g	M e	M e	Q 3 m
1 9 6	A 1 g	M e	M e	Q 3 n
1 9 7	A 1 h	M e	H	Q 3 a
1 9 8	A 1 h	M e	H	Q 3 b
1 9 9	A 1 h	M e	H	Q 3 c
2 0 0	A 1 h	M e	H	Q 3 d
2 0 1	A 1 h	M e	H	Q 3 e
2 0 2	A 1 h	M e	H	Q 3 f
2 0 3	A 1 h	M e	H	Q 3 g
2 0 4	A 1 h	M e	H	Q 3 h
2 0 5	A 1 h	M e	H	Q 3 i
2 0 6	A 1 h	M e	H	Q 3 j
2 0 7	A 1 h	M e	H	Q 3 k
2 0 8	A 1 h	M e	H	Q 3 l
2 0 9	A 1 h	M e	H	Q 3 m
2 1 0	A 1 h	M e	H	Q 3 n
2 1 1	A 1 h	M e	M e	Q 3 a
2 1 2	A 1 h	M e	M e	Q 3 b
2 1 3	A 1 h	M e	M e	Q 3 c
2 1 4	A 1 h	M e	M e	Q 3 d
2 1 5	A 1 h	M e	M e	Q 3 e
2 1 6	A 1 h	M e	M e	Q 3 f
2 1 7	A 1 h	M e	M e	Q 3 g
2 1 8	A 1 h	M e	M e	Q 3 h
2 1 9	A 1 h	M e	M e	Q 3 i
2 2 0	A 1 h	M e	M e	Q 3 j
2 2 1	A 1 h	M e	M e	Q 3 k
2 2 2	A 1 h	M e	M e	Q 3 l
2 2 3	A 1 h	M e	M e	Q 3 m
2 2 4	A 1 h	M e	M e	Q 3 n
2 2 5	A 1 i	M e	H	Q 3 a
2 2 6	A 1 i	M e	H	Q 3 b

2 2 7	A 1 i	M e	H	Q 3 c
2 2 8	A 1 i	M e	H	Q 3 d
2 2 9	A 1 i	M e	H	Q 3 e
2 3 0	A 1 i	M e	H	Q 3 f
2 3 1	A 1 i	M e	H	Q 3 g
2 3 2	A 1 i	M e	H	Q 3 h
2 3 3	A 1 i	M e	H	Q 3 i
2 3 4	A 1 i	M e	H	Q 3 j
2 3 5	A 1 i	M e	H	Q 3 k
2 3 6	A 1 i	M e	H	Q 3 l
2 3 7	A 1 i	M e	H	Q 3 m
2 3 8	A 1 i	M e	H	Q 3 n
2 3 9	A 1 i	M e	M e	Q 3 a
2 4 0	A 1 i	M e	M e	Q 3 b
2 4 1	A 1 i	M e	M e	Q 3 c
2 4 2	A 1 i	M e	M e	Q 3 d
2 4 3	A 1 i	M e	M e	Q 3 e
2 4 4	A 1 i	M e	M e	Q 3 f
2 4 5	A 1 i	M e	M e	Q 3 g
2 4 6	A 1 i	M e	M e	Q 3 h
2 4 7	A 1 i	M e	M e	Q 3 i
2 4 8	A 1 i	M e	M e	Q 3 j
2 4 9	A 1 i	M e	M e	Q 3 k
2 5 0	A 1 i	M e	M e	Q 3 l
2 5 1	A 1 i	M e	M e	Q 3 m
2 5 2	A 1 i	M e	M e	Q 3 n
2 5 3	A 1 j	M e	H	Q 3 a
2 5 4	A 1 j	M e	H	Q 3 b
2 5 5	A 1 j	M e	H	Q 3 c
2 5 6	A 1 j	M e	H	Q 3 d
2 5 7	A 1 j	M e	H	Q 3 e
2 5 8	A 1 j	M e	H	Q 3 f
2 5 9	A 1 j	M e	H	Q 3 g
2 6 0	A 1 j	M e	H	Q 3 h
2 6 1	A 1 j	M e	H	Q 3 i
2 6 2	A 1 j	M e	H	Q 3 j
2 6 3	A 1 j	M e	H	Q 3 k
2 6 4	A 1 j	M e	H	Q 3 l
2 6 5	A 1 j	M e	H	Q 3 m
2 6 6	A 1 j	M e	H	Q 3 n
2 6 7	A 1 j	M e	M e	Q 3 a
2 6 8	A 1 j	M e	M e	Q 3 b
2 6 9	A 1 j	M e	M e	Q 3 c
2 7 0	A 1 j	M e	M e	Q 3 d
2 7 1	A 1 j	M e	M e	Q 3 e
2 7 2	A 1 j	M e	M e	Q 3 f
2 7 3	A 1 j	M e	M e	Q 3 g
2 7 4	A 1 j	M e	M e	Q 3 h
2 7 5	A 1 j	M e	M e	Q 3 i
2 7 6	A 1 j	M e	M e	Q 3 j

277	A1j	Me	Me	Q3k
278	A1j	Me	Me	Q3l
279	A1j	Me	Me	Q3m
280	A1j	Me	Me	Q3n
281	A1k	Me	H	Q3a
282	A1k	Me	H	Q3b
283	A1k	Me	H	Q3c
284	A1k	Me	H	Q3d
285	A1k	Me	H	Q3e
286	A1k	Me	H	Q3f
287	A1k	Me	H	Q3g
288	A1k	Me	H	Q3h
289	A1k	Me	H	Q3i
290	A1k	Me	H	Q3j
291	A1k	Me	H	Q3k
292	A1k	Me	H	Q3l
293	A1k	Me	H	Q3m
294	A1k	Me	H	Q3n
295	A1k	Me	Me	Q3a
296	A1k	Me	Me	Q3b
297	A1k	Me	Me	Q3c
298	A1k	Me	Me	Q3d
299	A1k	Me	Me	Q3e
300	A1k	Me	Me	Q3f
301	A1k	Me	Me	Q3g
302	A1k	Me	Me	Q3h
303	A1k	Me	Me	Q3i
304	A1k	Me	Me	Q3j
305	A1k	Me	Me	Q3k
306	A1k	Me	Me	Q3l
307	A1k	Me	Me	Q3m
308	A1k	Me	Me	Q3n
309	A1l	Me	H	Q3a
310	A1l	Me	H	Q3b
311	A1l	Me	H	Q3c
312	A1l	Me	H	Q3d
313	A1l	Me	H	Q3e
314	A1l	Me	H	Q3f
315	A1l	Me	H	Q3g
316	A1l	Me	H	Q3h
317	A1l	Me	H	Q3i
318	A1l	Me	H	Q3j
319	A1l	Me	H	Q3k
320	A1l	Me	H	Q3l
321	A1l	Me	H	Q3m
322	A1l	Me	H	Q3n
323	A1l	Me	Me	Q3a
324	A1l	Me	Me	Q3b
325	A1l	Me	Me	Q3c
326	A1l	Me	Me	Q3d

3 2 7	A 1 l	M e	M e	Q 3 e
3 2 8	A 1 l	M e	M e	Q 3 f
3 2 9	A 1 l	M e	M e	Q 3 g
3 3 0	A 1 l	M e	M e	Q 3 h
3 3 1	A 1 l	M e	M e	Q 3 i
3 3 2	A 1 l	M e	M e	Q 3 j
3 3 3	A 1 l	M e	M e	Q 3 k
3 3 4	A 1 l	M e	M e	Q 3 l
3 3 5	A 1 l	M e	M e	Q 3 m
3 3 6	A 1 l	M e	M e	Q 3 n
3 3 7	A 1 m	M e	H	Q 3 a
3 3 8	A 1 m	M e	H	Q 3 b
3 3 9	A 1 m	M e	H	Q 3 c
3 4 0	A 1 m	M e	H	Q 3 d
3 4 1	A 1 m	M e	H	Q 3 e
3 4 2	A 1 m	M e	H	Q 3 f
3 4 3	A 1 m	M e	H	Q 3 g
3 4 4	A 1 m	M e	H	Q 3 h
3 4 5	A 1 m	M e	H	Q 3 i
3 4 6	A 1 m	M e	H	Q 3 j
3 4 7	A 1 m	M e	H	Q 3 k
3 4 8	A 1 m	M e	H	Q 3 l
3 4 9	A 1 m	M e	H	Q 3 m
3 5 0	A 1 m	M e	H	Q 3 n
3 5 1	A 1 m	M e	M e	Q 3 a
3 5 2	A 1 m	M e	M e	Q 3 b
3 5 3	A 1 m	M e	M e	Q 3 c
3 5 4	A 1 m	M e	M e	Q 3 d
3 5 5	A 1 m	M e	M e	Q 3 e
3 5 6	A 1 m	M e	M e	Q 3 f
3 5 7	A 1 m	M e	M e	Q 3 g
3 5 8	A 1 m	M e	M e	Q 3 h
3 5 9	A 1 m	M e	M e	Q 3 i
3 6 0	A 1 m	M e	M e	Q 3 j
3 6 1	A 1 m	M e	M e	Q 3 k
3 6 2	A 1 m	M e	M e	Q 3 l
3 6 3	A 1 m	M e	M e	Q 3 m
3 6 4	A 1 m	M e	M e	Q 3 n

【0197】

135) 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0198】

136) 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0199】

137) 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0200】

138) 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0201】

139) 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0202】

- 140) 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0203】
- 141) 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0204】
- 142) 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0205】
- 143) 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0206】
- 144) 10) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0207】
- 145) 11) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0208】
- 146) 12) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0209】
- 147) 13) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0210】
- 148) 14) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0211】
- 149) 15) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0212】
- 150) 16) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0213】
- 151) 17) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0214】
- 152) 18) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0215】
- 153) 19) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0216】
- 154) 20) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0217】
- 155) 21) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0218】
- 156) 22) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0219】
- 157) 23) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0220】
- 158) 24) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0221】
- 159) 25) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0222】
- 160) 26) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0223】
- 161) 27) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0224】
- 162) 28) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0225】
- 163) 29) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0226】
- 164) 30) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0227】

- 1 6 5) 3 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 8】
- 1 6 6) 3 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 2 9】
- 1 6 7) 3 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 0】
- 1 6 8) 3 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 1】
- 1 6 9) 3 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 2】
- 1 7 0) 3 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 3】
- 1 7 1) 3 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 4】
- 1 7 2) 3 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 5】
- 1 7 3) 3 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 6】
- 1 7 4) 4 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 7】
- 1 7 5) 4 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 8】
- 1 7 6) 4 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 3 9】
- 1 7 7) 4 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 0】
- 1 7 8) 4 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 1】
- 1 7 9) 4 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 2】
- 1 8 0) 4 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 3】
- 1 8 1) 4 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 4】
- 1 8 2) 4 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 5】
- 1 8 3) 4 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 6】
- 1 8 4) 5 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 7】
- 1 8 5) 5 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 8】
- 1 8 6) 5 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 4 9】
- 1 8 7) 5 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 0】
- 1 8 8) 5 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 1】
- 1 8 9) 5 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 5 2】

- 190) 56) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0253】
- 191) 57) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0254】
- 192) 58) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0255】
- 193) 59) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0256】
- 194) 60) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0257】
- 195) 61) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0258】
- 196) 62) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0259】
- 197) 63) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0260】
- 198) 64) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0261】
- 199) 65) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0262】
- 200) 66) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0263】
- 201) 67) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0264】
- 202) 68) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0265】
- 203) 69) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0266】
- 204) 70) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0267】
- 205) 71) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0268】
- 206) 72) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0269】
- 207) 73) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0270】
- 208) 74) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0271】
- 209) 75) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0272】
- 210) 76) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0273】
- 211) 77) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0274】
- 212) 78) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0275】
- 213) 79) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0276】
- 214) 80) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0277】

- 2 1 5) 8 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 8】
- 2 1 6) 8 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 7 9】
- 2 1 7) 8 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 0】
- 2 1 8) 8 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 1】
- 2 1 9) 8 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 2】
- 2 2 0) 8 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 3】
- 2 2 1) 8 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 4】
- 2 2 2) 8 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 5】
- 2 2 3) 8 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 6】
- 2 2 4) 9 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 7】
- 2 2 5) 9 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 8】
- 2 2 6) 9 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 8 9】
- 2 2 7) 9 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 0】
- 2 2 8) 9 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 1】
- 2 2 9) 9 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 2】
- 2 3 0) 9 6) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 3】
- 2 3 1) 9 7) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 4】
- 2 3 2) 9 8) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 5】
- 2 3 3) 9 9) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 6】
- 2 3 4) 1 0 0) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 7】
- 2 3 5) 1 0 1) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 8】
- 2 3 6) 1 0 2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 2 9 9】
- 2 3 7) 1 0 3) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 0】
- 2 3 8) 1 0 4) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 1】
- 2 3 9) 1 0 5) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0 3 0 2】

- 240) 106) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0303】
- 241) 107) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0304】
- 242) 108) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0305】
- 243) 109) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0306】
- 244) 110) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0307】
- 245) 111) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0308】
- 246) 112) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0309】
- 247) 113) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0310】
- 248) 114) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0311】
- 249) 115) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0312】
- 250) 116) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0313】
- 251) 117) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0314】
- 252) 118) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0315】
- 253) 119) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0316】
- 254) 120) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0317】
- 255) 121) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0318】
- 256) 122) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0319】
- 257) 123) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0320】
- 258) 124) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0321】
- 259) 125) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0322】
- 260) 126) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0323】
- 261) 127) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0324】
- 262) 128) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0325】
- 263) 129) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0326】
- 264) 130) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。
【0327】

265) 131) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0328】

266) 132) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0329】

267) 133) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0330】

268) 134) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0331】

269) 135) から268) の何れか又は式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【0332】

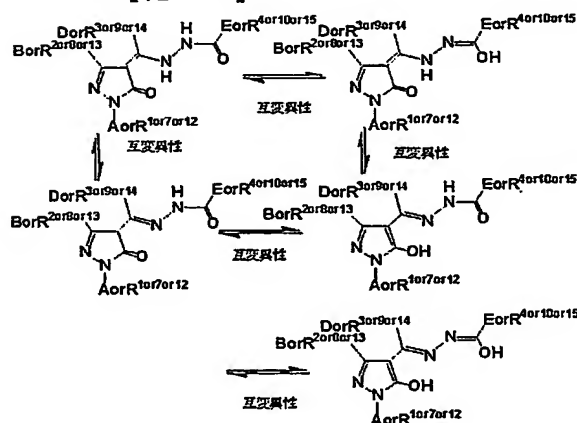
270) 135) から268) の何れか又は式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【0333】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示される化合物は、以下の互変異性を経由してピラゾールタイプで存在することに加えて混合物あるいはそれぞれの異性体の混合物として存在することにも含まれる。また、本発明化合物に光学活性体、ジアステレオマー、幾何異性体が存在するときは、それぞれの混合物及び分離されたそれぞれの双方を含む。

【0334】

【化15】



【0335】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示されるピラズロン化合物或いはその製薬上許容される塩は製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物およびそれらの混合物も本発明の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

【0336】

本発明の式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で示される化合物は、必要に応じて製薬上許容される塩に変換することも、または生成した塩から遊離させることもできる。本発明の製薬上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウムなど)、アンモニウム、有機塩基及びアミノ酸との塩などが挙げられる。また無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン

酸、硫酸など)及び有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)との塩も可能である。又、遷移金属(銅、亜鉛など)との錯体としても可能である。

【0337】

プロドラッグとしては、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理的条件下のインビボにおいて薬理的に活性な本発明を形成する化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrug(Elsevier, Amsterdam 1985)に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては $-OCOC_2H_5$, $-OCO(t-Bu)$, $-OCOC_{15}H_{31}$, $-OCO(m-CO_2Na-Ph)$, $-OCOCH_2CH_2CO_2Na$, $-OCOCH(NH_2)CH_3$, $-OCOCH_2N(CH_3)_2$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHCO(CH_2)_{20}OCH_3$, $-NHCOCH(NH_2)CH_3$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がカルボキシル基を有する場合は、脂肪族アルコールとによって合成されるカルボン酸エステルや1, 2-あるいは1, 3-ジグリセリドの遊離アルコール性水酸基と反応させたカルボン酸エステルがプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいのはメチルエステル、エチルエステルなどが挙げられる。

【0338】

本発明のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は1個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロセラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

【0339】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1~1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg~500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

【0340】

本発明を使用する場面としては、トロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、血小板数の異常を伴う血液疾患があげられる。より詳細には巨核球による造血過程の異常に起因するヒトを含む哺乳類の疾患、とりわけ血小板減少を伴う疾患の治療や予

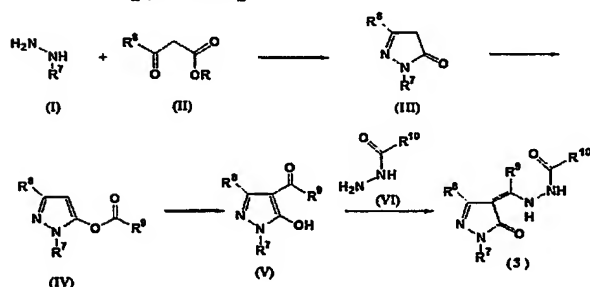
防に有用である。このような疾患としてはたとえば、癌化学療法及びまたは癌放射線療法に伴う血小板減少、骨髓移植、手術、及び重症感染症による血小板減少、あるいは消化管出血等をあげることができるが、これらに限定されることはない。血小板減少を伴う代表的な疾患である再生不良性貧血や突発性血小板性紫斑病、骨髓異形成症候群、トロンボポエチン欠損症なども本発明の医薬適用対象である。また、本発明は末梢血幹細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加剤などとして使用することもできる。またこの他、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖により、血管新生療法に用いたり、動脈硬化症、心筋梗塞、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症などを予防・治療する場面が想定されるが、これらに限定されることはない。

【0341】

式(1)、式(2)、式(3)又は式(4)で表されるピラゾロン化合物は、式(3)で表されるピラゾロン化合物を例に示せば、以下の製造法により製造することができる。

【0342】

【化16】



【0343】

ピラゾロン(III)は公知の方法により合成できる (Syn. Comm., 20(20), 3213(1990)、Chem. Ber., 59, 320(1926)、Monatsh. Chem., 89, 30(1958)など)。例えば β -ケトエステル類 (I) にヒドラジン類 ($R^7\text{NHNH}_2$ (I) やその塩) を酢酸中で還流することにより反応させることで得ることができる。これらをアシルハライド ($R^9\text{-COCl}$) や酸無水物 ($(R^9\text{-CO})_2\text{O}$) によりアシル化し (IV) とし、次いでジオキサン中炭酸カリウム存在下加熱することなどによりフリース転移することで4-アシル-5-ヒドロキシピラゾール類 (V) を得ることができる。4-ホルミル-5-ヒドロキシピラゾール類 (V) ($R^9 = \text{H}$) は、ピラゾロン(III)を POCl_3 -DMF で反応させることなどにより得ることができる。これらとヒドラジド類 ($R^{10}\text{-CONHNH}_2$ (VI) やその塩) を必要に応じては触媒存在下溶媒中で加熱攪拌することにより目的物を得ることができる。なおヒドラジド(VI)の合成方法としては以下のような文献記載の方法が知られている。

【0344】

- 1) シンセティック コミュニケーションズ, 28 (7) 1223-1231 ページ (1998年) (Synthetic Commun., 28 (7) 1223-1231 (1998))
- 2) ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー, 1225 ページ (1948) (J. Chem. Soc., 1225 (1948))
- 3) ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー 2831 ページ (1952) (J. Chem. Soc., 2831 (1952))
- 4) 国際公開 03/7328 号パンフレット
- 5) 日本化学雑誌 88 巻 5 号 73 ページ (1967)
- 6) ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー, 28 (17) 17 ページ (1991) (Journal of Heterocyclic Chemistry, 28 (17), 17 (1991))

【0345】

本発明化合物は結晶性がよい化合物が多いので通常は再結晶や溶媒による洗浄により高純度のものがえられるが必要に応じては、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラ

フィー、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) などにより精製することが可能である。

【実施例】

【0346】

以下に実施例を示し本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0347】

なお以下高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) の保持時間の測定条件はすべて次の通り。

カラム: Waters XTerra MSC18 4.6×50mm

溶離液: H₂O:CH₃CN=85:15→15:85

【0348】

又、参考合成例の化合物は、WO 01/34585 の実施例 2-5 (12-14 ページ) に記載の方法に準じて合成した。

【0349】

合成例 1

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(4-ヨードフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(5-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 1.03g (3mmol) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 505mg (3mmol) を DMSO 50ml に溶解し 85℃ で 9 時間攪拌加熱した。冷却後溶媒留去した粗物をクロロホルム/エーテルより再結晶することにより目的物を淡褐色の固形物として 1.39g (収率 94%) 得た。

【0350】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.36 (t, 1H, J=2Hz), 6.40 (d, 1H, J=2Hz), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.86 (d, 2H, J=9Hz)

LC/MS

M⁺ = 492.27 (2.88 min)

【0351】

合成例 2

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例 1 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 40.1mg (収率 40%) 得た。

【0352】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.65 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 422 (2.19 min).

【0353】

合成例 3

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノンと 3,5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例1と同様の方法により目的物を淡赤色の固形物として57.0 mg (収率73%) 得た。

【0354】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.66 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 394 (1.82 min).

【0355】

合成例4

4-メトキシカルボニル安息香酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1) 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

テレフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェイトから文献既知の方法 (Synthetic Communications, 28(7), 1223-1231, (1998).) により調製し、無色の固形物として1.36g (収率 70%) 得た。

【0356】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 3.86 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 9.96 (bs, 1H).

【0357】

2) 4-メトキシカルボニル安息香酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 30.5 mg (0.11 mmol) と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 23.1 mg (0.11 mmol) をDMF 3.0 mlに溶解し100℃で3時間攪拌した。冷却後、溶媒留去した粗物を酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶することにより目的物を黄色の固形物として32.9mg (収率66%) 得た。

【0358】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

LC/MS

M⁺ = 448 (2.64 min).

【0359】

合成例5

4-カルボキシ安息香酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

合成例4で合成した4-メトキシカルボニル安息香酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド23.2 mg (0.05 mmol) のメタノール溶液 2.0 mlに、1M水酸化ナトリウム水溶液 255 μl (0.255 mmol) を室温で加え、60℃から80℃で3.5時間加熱した。室温に冷却後、1M塩酸255 μl (0.255 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより、目的物を淡褐色の固形物として13.9 mg (収率 61%) 得た。

【0360】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.44 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 434 (2.38 min).

【0361】

合成例 6

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として 53.0 mg (収率 64%) 得た。

【0362】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

LC/MS

M⁺ = 420 (2.34 min).

【0363】

合成例 7

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 6 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 21.5mg (収率 71%) 得た。

【0364】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.45 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 406 (2.03 min).

【0365】

合成例 8

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 59.9 mg (収率 65%) 得た。

【0366】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0, 8.3 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29

(d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.55 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 460.41 (2.69 min).

【0367】

合成例 9

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 8 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 26.5mg (収率 78%) 得た。

【0368】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.52 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 446.38 (2.29 min).

【0369】

合成例 10

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシー-3-メチル-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - エタノンと 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 58.9 mg (収率 65%) 得た。

【0370】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 11.56 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 460.41 (2.62 min).

【0371】

合成例 11

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

合成例 10 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (3-メチル-5-オキソ-1 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 18.6mg (収率 68%) 得た。

【0372】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 11.53 (bs, 1H), 12.45 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 446.38 (2.31 min).

【0373】

合成例 12

3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1) 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

イソフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェイトから合成例 4 と同様の方法により調製し、黄色の固形物として 244.6 mg (収率 >99%) 得た。

【0374】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 3.89 (s, 3H), 4.61 (bs, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (dd, 2H, J = 1.8, 8.0 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 1.8), 9.98 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 194 (0.51 min).

【0375】

2) 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン と 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 64.6mg (収率 70%) 得た。

【0376】

3) 3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

2) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡褐色の固形物として 11.2mg (収率 50%) 得た。

【0377】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 11.46 (bs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 434.49 (2.37 min).

【0378】

合成例 13

3-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1) 3-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - エタノン と 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として 27.4 mg (収率 35%) 得た。

【0379】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70–7.77 (m, 3H), 8.20 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.51 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).

【0380】

2) 3-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 17.2mg (収率 68%) 得た。

【0381】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.68–7.77 (m, 3H), 8.15–8.20 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.50 (s, 1H)

LC/MS

M^+ = 406.43 (2.03 min).

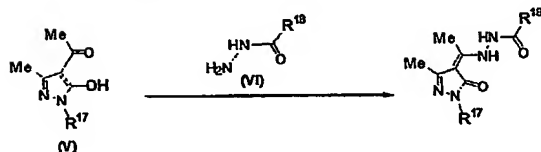
【0382】

合成例 14 ~ 92

合成例 1 に準じて以下の方法で合成した化合物の構造式、収率、形状、及び LC/MS による観測分子量を第 6 表に示す。

【0383】

【化 17】



【0384】

ピラゾール誘導体 (V) と安息香酸ヒドラジド (VI) を 1 対 1 のモル比で DMF、EtOH、DMSO などの溶媒に溶解し 80~100℃ で加熱攪拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解し貧溶媒を加え再結晶することによりあるいはクロロホルムで洗浄することにより目的物を得た。

【0385】

第 6 表

合成 例No.	R ¹⁷	R ¹⁸	収率	形状	分子量
14	Ph	3-NO ₂ -Ph	37.6%	黄色固体	379.38
15	4-t-Bu-Ph	3-NO ₂ -Ph	58.1%	淡褐色固体	435.48
16	Ph	2-OH-Ph	24.7%	淡黄色固体	350.38
17	Ph	4-OH-Ph	65.1%	淡桃色固体	350.38
18	Ph	3-OH-2-Naphthyl	59.2%	淡黄色固体	400.44
19	Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	41.1%	淡黄色固体	366.38
20	Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	43.9%	淡褐色固体	366.38
21	Ph	2-NO ₂ -Ph	67.5%	黄色固体	379.38
22	Ph	4-NO ₂ -Ph	53.4%	黄色固体	379.38
23	4-t-Bu-Ph	2-OH-Ph	29.4%	淡黄色固体	406.48
24	4-t-Bu-Ph	4-OH-Ph	24.1%	淡褐色固体	406.48

25	4-t-Bu-Ph	3-OH-2-Naphthyl	11.0%	黄色固体	456.54
26	4-t-Bu-Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	27.5%	淡黄色固体	422.48
27	4-t-Bu-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.2%	褐色固体	422.48
28	4-t-Bu-Ph	2-NO ₂ -Ph	51.4%	淡黄色固体	435.48
29	4-t-Bu-Ph	4-NO ₂ -Ph	49.9%	黄色固体	435.48
30	4-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	48.5%	黄色固体	418.37
31	4-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	60.0%	桃色固体	418.37
32	4-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	8.2%	淡黄色固体	468.43
33	4-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	3.1%	褐色固体	434.37
34	4-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	73.2%	淡桃色固体	434.37
35	4-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	68.8%	淡桃色固体	447.37
36	4-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.2%	淡黄色固体	447.37
37	4-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	60.1%	淡黄色固体	447.37
38	4-I-Ph	2-OH-Ph	22.9%	黄色固体	476.27
39	4-I-Ph	4-OH-Ph	36.6%	淡褐色固体	476.27
40	4-I-Ph	3-OH-2-Naphthyl	46.5%	黄色固体	526.33
41	4-I-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	52.5%	淡桃色固体	492.27
42	4-I-Ph	2-NO ₂ -Ph	43.3%	淡桃色固体	505.27
43	4-I-Ph	3-NO ₂ -Ph	51.4%	黄色固体	505.27
44	4-I-Ph	4-NO ₂ -Ph	27.6%	黄色固体	505.27
45	3-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	69.4%	淡黄色固体	418.37
46	3-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	25.7%	淡褐色固体	418.37
47	3-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	54.3%	淡黄色固体	468.43
48	3-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	13.2%	淡褐色固体	434.37
49	3-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	57.3%	淡桃色固体	434.37
50	3-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	53.9%	桃色固体	447.37
51	3-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	57.4%	淡黄色固体	447.37
52	3-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	32.2%	淡黄色固体	447.37
53	3,4-Me ₂ -Ph	2-OH-Ph	52.2%	淡黄色固体	378.43
54	3,4-Me ₂ -Ph	4-OH-Ph	66.2%	淡桃色固体	378.43
55	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	65.9%	淡黄色固体	428.49
56	3,4-Me ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43.0%	淡黄色固体	394.43
57	3,4-Me ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.4%	淡黄色固体	394.43
58	3,4-Me ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.9%	淡黄色固体	407.43
59	3,4-Me ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	50.8%	淡黄色固体	407.43
60	3,4-Me ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	67.1%	淡褐色固体	407.43
61	3,4-Cl ₂ -Ph	2-OH-Ph	45.6%	淡黄色固体	419.27
62	3,4-Cl ₂ -Ph	4-OH-Ph	63.7%	淡黄色固体	419.27
63	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	51.1%	淡褐色固体	469.33
64	3,4-Cl ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	17.0%	淡黄色固体	435.27
65	3,4-Cl ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	66.1%	淡桃色固体	435.27
66	3,4-Cl ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.4%	淡黄色固体	448.27
67	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.5%	淡黄色固体	448.27
68	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	51.1%	褐色固体	448.27
69	4-t-Bu-Ph	4-NH ₂ -Ph	74.8%	淡褐色固体	405.53
70	4-t-Bu-Ph	3-NH ₂ -Ph	48.7%	淡褐色固体	405.53
71	4-t-Bu-Ph	4-CF ₃ -Ph	69.1%	淡黄色固体	458.49
72	4-t-Bu-Ph	4-t-Bu-Ph	77.9%	桃色固体	446.63
73	3,4-Me ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	92.7%	赤色固体	377.48
74	3,4-Me ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	61.1%	淡橙色固体	377.48

75	3,4-Me ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	67.7%	淡肌色固体	430.44
76	3,4-Me ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	66.8%	淡桃色固体	418.58
77	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	51.2%	橙色固体	418.32
78	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69.7%	桃色固体	418.32
79	3,4-Cl ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	69.6%	淡橙色固体	471.28
80	3,4-Cl ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	79.8%	淡桃色固体	459.42
81	4-t-Bu-Ph	3-OH-Ph	72.3%	淡黄色固体	406.53
82	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-Ph	42.0%	淡桃色固体	378.48
83	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-Ph	89.0%	桃色固体	419.32
84	3-NO ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	58%	褐色固体	424.57
85	2-Py	3-NO ₂ -Ph	63%	淡橙色固体	380.36
86	3-NO ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43%	褐色固体	411.37
87	2-Py	2,4-(OH) ₂ -Ph	66%	淡黄色固体	367.36
88	3-NO ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	25%	褐色固体	435.48
89	3-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	74%	淡褐色固体	417.38
90	3-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	82%	肌色固体	417.38
91	4-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69%	褐色固体	417.38
92	4-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	72%	淡桃色固体	417.38

【0386】

合成例 93

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル) - ヒドラジドの合成

1) 1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの合成

1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン 1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.02 ml (11.0 mmol) を 20 度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水 30 ml に注いだ。この際、水 10 ml とジメチルホルムアミド 10 ml を使って洗浄した。混合溶液を 18 時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を 1.03 g (収率 49%) で淡褐色固形物として得た。

【0387】

¹H-NMR (ppm in CDCl₃)

δ = 2.29 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.20 (d, 1H, J=8Hz)、7.48 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz)、7.54 (d, 1H, J=2Hz)、9.60 (s, 1H)

【0388】

2) 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - [1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル] - ヒドラジドの合成

1) で合成した 1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46 mg (0.2 mmol) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 34 mg (0.20 mmol) をエタノール 1 ml 中で室温 96 時間攪拌した。析出した固形物を濾過し、エタノール 1 ml、エーテル 1 ml、メタノール 1 ml で順次洗浄した所、目的物を 53 mg (収率 70%) で得た。

【0389】

LC/MS

M⁺ = 380.40 (2.77 min)

【0390】

合成例 9 4

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - エタノン (0.173 mmol, 51.5 mg) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド (0.173 mmol, 30.6 mg) をエタノール (5ml) 中、80度で19時間撹拌した。溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥後、クロロホルムでろ過し、そのろ液を濃縮し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=10/1) で分離精製することで 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (67mg、収率87 %、純度80.7 %) を淡黄色固体として得た。

【0391】

LC-MS (ESI) 448.40 (M⁺)

【0392】

合成例 9 5

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

1 - (5-ヒドロキシ-3-メチル-1 - (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1 H-ピラゾール-4-イル) - エタノン (0.189 mmol, 56.5 mg) と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド (0.189 mmol, 36.8 mg) を DMF 中、100℃で2.2時間、120℃で17時間撹拌し、溶媒を留去後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH=10/1) にて分離精製することで 4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (55.6mg, 62 %) を黄色固体として得た。

【0393】

LC-MS (ESI) 474.43 (M⁺)

【0394】

合成例 9 6

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジドの合成

4-メトキシカルボニル安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (0.107mmol, 50.7 mg) をメタノール (2 ml) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.534 mmol, 0.534 ml) を加え、室温で2時間、60℃で1.5時間撹拌した。その後、反応容器を0℃に冷却し、1 M 塩酸 (0.534mmol, 0.534 ml) を加え、水を加えた。析出した固体を水でろ過し、乾燥することで、4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-トリフルオロメチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) - エチル) - ヒドラジド (43.8mg, 89 %) を黄色固体として得た。

【0395】

LC-MS (ESI) 460.41 (M⁺)

【0396】

合成例 9 7

4-カルボキシ安息香酸 N' - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル) - ヒドラジド の合成

1) 1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド の合成

1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール 1.89 g (9.33 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.05 ml (11.26 mmol) を 20℃以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で3時間加熱し、その後室温まで冷却した後、氷水 30 ml に注いだ。混合溶液を室温で18時間攪拌し、析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄し乾燥したところ、表記の目的物を黄色固形物として 1.61 g (収率 70%) 得た。

【0397】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 1.30-1.33 (m, 9H), 2.34-2.44 (m, 3H), 7.48-7.62 (m, 4H), 9.62-9.90 (m, 1H).

【0398】

2) 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド の合成

1) で合成した 1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 1.0712 g (4.21 mmol) と、4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 819.6 mg (4.22 mmol) とを、ジメチルホルムアミド 10 ml 中で室温 3 時間攪拌した。溶媒を留去して析出した固形物を少量のメタノールで洗浄し乾燥することで、表記の目的物を黄色固形物として 765.9 mg (収率 42%) 得た。

【0399】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 1.30 (s, 9H), 2.19-2.21 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.01-8.17 (m, 4H).

【0400】

3) 4-カルボキシル-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド の合成

2) で合成した 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル)-ヒドラジド 59.4 mg (0.14 mmol) をメタノール 5.0 ml に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.68 ml (0.68 mmol) を加え室温で6時間、その後 60℃で3時間攪拌した。攪拌終了後、1 M 塩酸を 0.68 ml (0.68 mmol) を加えて、析出した固形物をろ過し乾燥することで、表記の目的物を黄色固形物として 33.3 mg (収率 58%) 得た。

【0401】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 1.30 (s, 9H), 2.19-2.21 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.80-7.89 (m, 2H), 7.99-8.14 (m, 4H).

LC/MS

M⁺ = 420.46 (2.39 min)

【0402】

合成例 98

5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド の合成

1) 5-メトキシカルボニル-2-チオフェンカルボン酸の合成

チオフェン 2, 5-ジカルボン酸 1.72 g (10 mmol) と炭酸ナトリウム 3.18 g (30 mmol) の DMF 懸濁液 25 mL にヨウ化メチル 623 μL を加え、室温で終夜攪拌した。目的物のナトリウム塩を水で抽出し、合わせた水層に 12 M の塩酸を加えた。目的物を酢酸エチルで抽出した後、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、目的物を無色の固形物として0.49 g (収率28%) 得た。

【0403】

¹H-NMR (ppm in CDCl₃)

δ = 3.93 (s, 3H), 7.77 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 4.2 Hz).

LC/MS

M⁺ = 186 (0.92 min)

【0404】

2) 5-メトキシカルボニル-2-チオフエンカルボン酸ヒドラジドの合成

5-メトキシカルボニル-2-チオフエンカルボン酸、塩化チオニル、ヒドラジン-水和物から文献既知の方法 (J. Heterocyclic Chem., 28, 17, (1991).) により調製し、白色の固形物として144 mg (収率 72%) 得た。

【0405】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 3.84 (s, 3H), 4.57 (brs, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 10.06 (brs, 1H).

LC/MS

M⁺ = 200 (3.09 min)

【0406】

3) 5-メトキシカルボニル-2-チオフエンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 54.5mg (0.20 mmol) と 5-メトキシカルボニル-2-チオフエンカルボン酸ヒドラジド 40.0 mg (0.20 mmol) をDMF 2.0 mLに溶解し110℃で12時間攪拌した。冷却後、溶媒留去した粗物を酢酸エチルで洗浄、ろ過することにより目的物を黄色の固形物として32.0 mg (収率35%) 得た。

【0407】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.87-7.90 (m, 4H).

LC/MS

M⁺ = 454.54 (4.46 min)

【0408】

合成例 99

5-カルボキシ-2-チオフエンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド の合成

5-メトキシカルボニル-2-チオフエンカルボン酸N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド14.9 mg(0.033 mmol) のメタノール溶液 1.5 mLに、1M水酸化ナトリウム水溶液 164 μL (0.164 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。攪拌終了後、1M塩酸164 μL (0.164 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより目的物を淡黄色の固形物として6.8 mg (収率 47%) 得た。

【0409】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.87-7.90 (m, 3H).

LC/MS

M⁺ = 440.52 (4.23 min)

【0410】

合成例 100

4-カルボキシ-安息香酸 N'-(1-(1-(キノリン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1) 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(1-(キノリン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド(化合物)の合成

1-(1-(キノリン-2-イル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 28.7 mg (0.11 mmol)、4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 20.8 mg (0.11 mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物 6.1 mg (0.03 mmol) のイソプロピルアルコール溶液 2.0 mL を 48 時間加熱還流した。冷却後、沈殿物をろ取り、メタノール、アセトリトリルで洗浄することにより、目的物を紫色の固形物として 14.9 mg (収率 31%) 得た。

【0411】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 8.01-8.15 (m, 6H), 8.46 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 6.3 Hz).

LC/MS

M⁺ = 443.45 (3.21 min)

【0412】

2) 4-カルボキシ-安息香酸 N'-(1-(1-(キノリン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド(化合物)の合成

1) で合成した 4-メトキシカルボニル-安息香酸 N'-(1-(1-(キノリン-2-イル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド 14.9 mg (0.034 mmol) のメタノール溶液 1.5 mL に、1M 水酸化ナトリウム水溶液 168 μL (0.168 mmol) を加え、50 °C で 12 時間攪拌した。攪拌終了後、1M 塩酸 168 μL (0.168 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより目的物を暗黄色の固形物として 4.9 mg (収率 34%) 得た。

【0413】

¹H-NMR (ppm in DMSO- d₆)

δ = 2.44 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.75 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.33 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 9.0 Hz).

LC/MS

M⁺ = 429.43 (3.21 min)

【0414】

合成例 101

メチル 4-[(2-{1-[1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチリデン} ヒドラジノ) カルボニル]ベンゾエートの合成

1-[1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノン 0.2 mmol と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 0.2 mmol を DMSO 2 mL に溶解し 100 °C で 8 時間加熱攪拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解しエーテルを加え再結晶することにより目的物であるメチル 4-[(2-{1-[1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチリデン} ヒドラジノ) カルボニル]ベンゾエートを 55 mg 得た (収率 64%)。

【0415】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.96 (d, 2H, J=9.3Hz), 8.06 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.13 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.44 (d, 2H, J=9.3Hz).

LC/MS

M⁺ = 428.83 (2.88min).

【0416】

合成例102

4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸の合成

1) メチル 4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}ベンゾエートの合成

1- {5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタノン0.2mmolと4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド0.2mmolをDMF 2mlにし100℃で9時間加熱攪拌した。溶媒留去後得られた粗物をクロロホルムに溶解しヘキサンを加え再結晶することにより目的物であるメチル 4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}ベンゾエートの合成を66mg得た(収率72%)。

【0417】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.9-8.4 (m, 6H), 8.80 (s, 1H).

LC/MS

M⁺ = 461.39 (3.00min).

【0418】

2) 4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸の合成

1) で得られたメチル 4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}ベンゾエート50mgをメタノール3mlと1M水酸化ナトリウム水溶液0.3mlに加え60度で8時間加熱攪拌した。室温に冷却後、1M塩酸0.3mlを加えることにより結晶を析出させ、濾過乾燥を行ったところ目的物の4- {[2-(1-{5-ヒドロキシ-3-メチル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチリデン)ヒドラジノ]カルボニル}安息香酸を淡褐色固体として30mg得た(収率62%)。

【0419】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 8.04 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.10 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.26 (dd, 1H, J=9Hz, J=2.4Hz), 8.35 (d, 1H, J=9Hz), 8.81 (brs, 1H), 11.6 (br s, 1H), 12.4 (br s, 1H)

LC/MS

M⁺ = 447.37 (2.65min).

【0420】

合成例103

4-(1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イル)エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 27.2mg (0.10 mmol)とW0 03/037328に記載の方法にて

合成した4-(1H-テトラゾール-5-イル)-安息香酸ヒドラジド20.4 mg (0.10 mmol) のDMF溶液 (1 ml) に濃塩酸1滴を加え、60℃で6時間加熱した。析出した固体を水で洗浄・ろ過した。得られた固体に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、ろ過した。ろ液に1M塩酸を加え、析出した固体をろ取することにより、目的物を褐色の固形物として5.9 mg (収率12%) 得た。

【0421】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 1.30 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.42 (d, 2H, J = 8.6Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.14 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.4Hz).

LC/MS

M⁺ = 458.52 (2.62 min)

【0422】

参考合成例1 (WO 01/34585の実施例4)

5-(4-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

1) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの合成

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン1.02 ml (11.0 mmol) を20度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水30 ml に注いだ。この際、水10 ml とジメチルホルムアミド10 ml を使って洗浄した。混合溶液を18時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を1.03 g (収率49%) で淡褐色固形物として得た。

【0423】

¹H-NMR (ppm in CDCl₃)

δ = 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.20 (d, 1H, J=8Hz), 7.48 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.54 (d, 1H, J=2Hz), 9.60 (s, 1H)

【0424】

2) 5-(4-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの合成

1) で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド230 mg (1mmol) と3-アミノロダニン148 mg (1mmol) をエタノール10 ml に加えて96時間室温で攪拌した。生じた固形物をろ過し、エタノール及びエーテルで洗浄後、乾燥したところ、イミンを粗物として332 mg 得た。

得られたイミン160 mg (0.444 mmol)、ピペリジン4 mg、4-ホルミル安息香酸66 mg、安息香酸6 mg とトルエン20 ml の混合溶液をモレキュラシープス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で7時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン3 ml 及びエーテル3 ml で洗浄することで黄色固形物を23.3 mg 得た。これをメタノール及びクロロホルムの混合液で洗浄することで目的物を16.5 mg 得た (収率7.5%)。

【0425】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.10-2.40 (s × 3, 9H), 7.18 (d, 1H, J=8Hz), 7.63 (d, 1H, J=8Hz), 7.67 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, J=8Hz), 8.03 (d, 2H, J=8Hz), 8.10 (d, 2H, J=8Hz), 8.20 (s, 1H)

LC/MS

 $M^+ = 493.0$ (3.33 min)

【0426】

参考合成例2 (WO01/34585の実施例5)

5-(3-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

参考合成例1の2)で合成して得られたイミン160mg (0.444mmol)、ピペリジン4mg、3-ホルミル安息香酸66mg、安息香酸6mgとトルエン20mlの混合溶液をモレキュラシープス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で7時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン3ml及びエーテル3mlで洗浄することで黄色固形物を38.5mg (収率18%)得た。

【0427】

 $^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 2.00-2.30$ (s \times 3, 9H)、7.18 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.64 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.68 (s, 1H)、7.73 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.97 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)、8.06 (s, 1H)、8.08 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、8.23 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)

LC/MS

 $M^+ = 493.0$ (3.32 min)

【0428】

参考合成例3 (WO01/34585の実施例2)

3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

3-イソチオシアネート安息香酸179mg (1mmol)とジイソプロピルエチルアミン523 μ l (3mmol)を8mlのジクロロメタンに加え攪拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩155mg (1mmol)を加えて96時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと30%酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル:メタノール:酢酸=190:10:0.8の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を55.7mg (収率22%)得た。

【0429】

 $^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 4.44$ (s, 2H)、5.46 (s, 2H)、7.57 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$)、7.63 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.90 (s, 1H)、7.99 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)

LC/MS

 $M^+ = 251.30$ (0.59 min).

【0430】

2) 3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記1)で合成した1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン50mg (0.2mmol)と参考合成例1の1)で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド55mg (0.22mmol)をエタノール10ml及びメタノール5mlの混合液に加えて96時間室温攪拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として73mg (収率72%)得た。

【0431】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.24 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.38 (s, 3H)、4.74 (s, 2H)、7.21 (d, 1H, J=8Hz)、7.40-7.80 (m, 4H)、7.95 (s, 1H)、8.02 (d, 1H, J=8Hz)、8.14 (s, 1H)

LC/MS

M⁺ = 463.51 (2.77 min).

【0432】

参考合成例4 (WO01/34585の実施例3)

3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

4-イソチオシアネート安息香酸179mg (1mmol)とジイソプロピルエチルアミン523μl (3mmol)を8mlのジクロロメタンに加え攪拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩155mg (1mmol)を加えて96時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと30%酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル:メタノール:酢酸=190:10:0.8の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を132mg (収率53%)得た。

【0433】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 4.46 (s, 2H)、5.47 (s, 2H)、7.46 (d, 2H, J=8Hz)、8.04 (d, 2H, J=8Hz)

LC/MS

M⁺ = 251.26 (0.95 min).

【0434】

2) 3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記1)で合成した1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン50mg (0.2mmol)と参考合成例1の1)で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド55mg (0.22mmol)をエタノール10ml及びメタノール5mlの混合液に加えて96時間室温攪拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として87mg (収率85%)で得た。

【0435】

¹H-NMR(ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.24 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)、4.75 (s, 2H)、7.21 (d, 1H, J=8Hz)、7.40-7.70 (m, 4H)、8.08 (d, 2H, J=8.8Hz)、8.14 (br s, 1H)

LC/MS

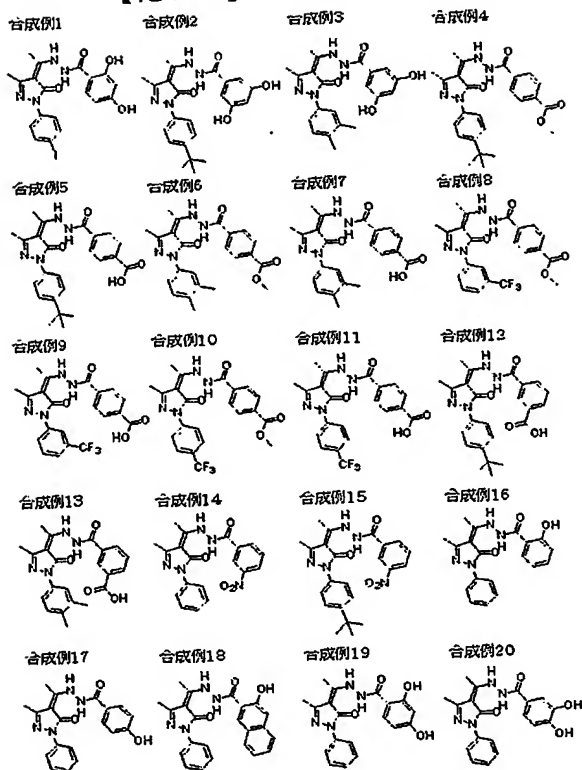
M⁺ = 463.51 (2.76 min).

【0436】

以下に合成例化合物の構造式を示す。

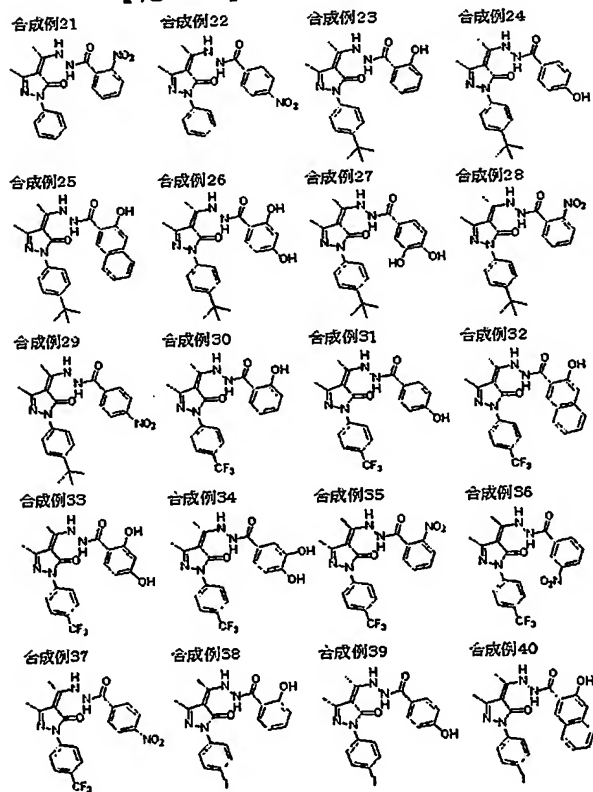
【0437】

【化18】



【0438】

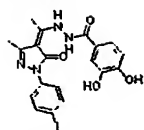
【化19】



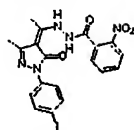
【0439】

【化 20】

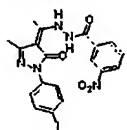
合成例41



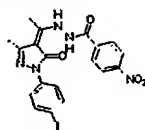
合成例42



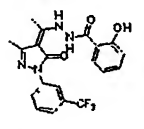
合成例43



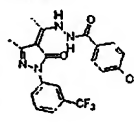
合成例44



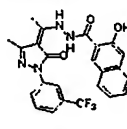
合成例45



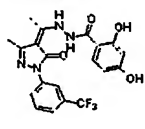
合成例46



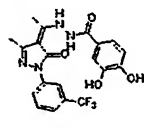
合成例47



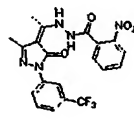
合成例48



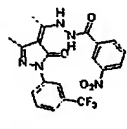
合成例49



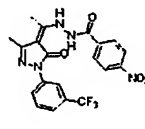
合成例50



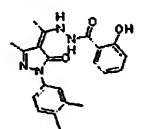
合成例51



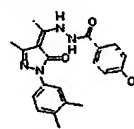
合成例52



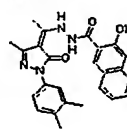
合成例53



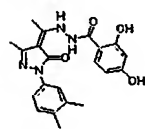
合成例54



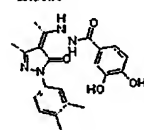
合成例55



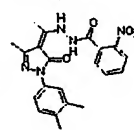
合成例56



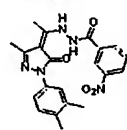
合成例57



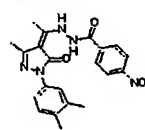
合成例58



合成例59



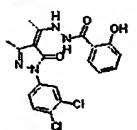
合成例60



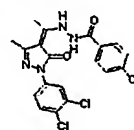
【0440】

【化 21】

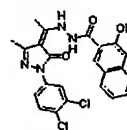
合成例61



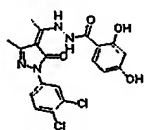
合成例62



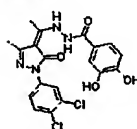
合成例63



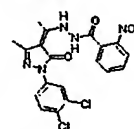
合成例64



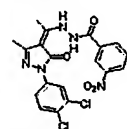
合成例65



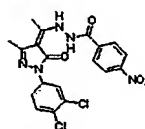
合成例66



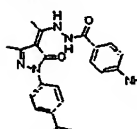
合成例67



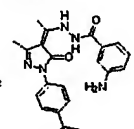
合成例68



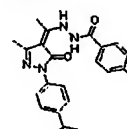
合成例69



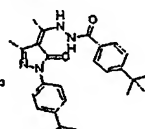
合成例70



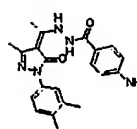
合成例71



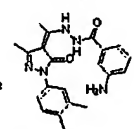
合成例72



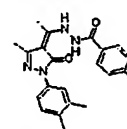
合成例73



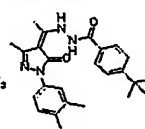
合成例74



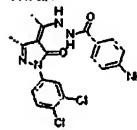
合成例75



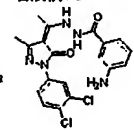
合成例76



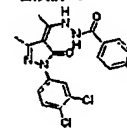
合成例77



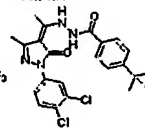
合成例78



合成例79



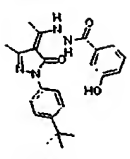
合成例80



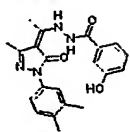
【0441】

【化 2 2】

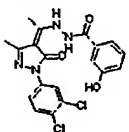
合成例81



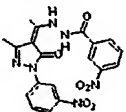
合成例82



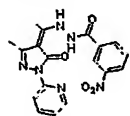
合成例83



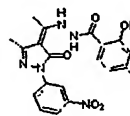
合成例84



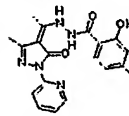
合成例85



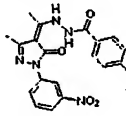
合成例86



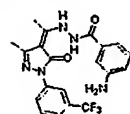
合成例87



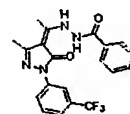
合成例88



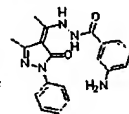
合成例89



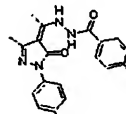
合成例90



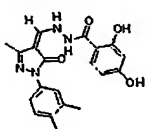
合成例91



合成例92



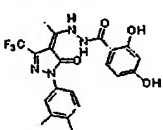
合成例93



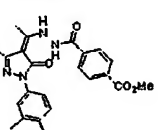
【0 4 4 2】

【化 2 3】

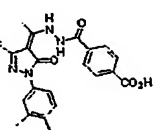
合成例94



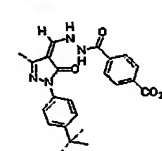
合成例95



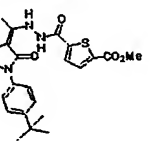
合成例96



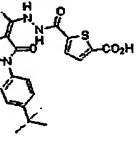
合成例97



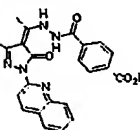
合成例98



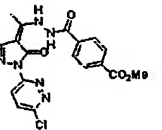
合成例99



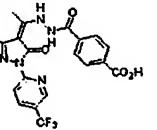
合成例100



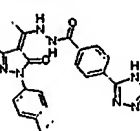
合成例101



合成例102



合成例103



【0 4 4 3】

試験例 1 トロンボポエチン (TP0) 依存性細胞株の増殖促進活性 (1)

本発明化合物である合成例 56 の化合物のトロンボポエチン (TP0) レセプター応答性を、ヒト白血病細胞株 UT7/EP0-mp1 を用いて測定した。

【0 4 4 4】

(1) 細胞及び培養

細胞株 UT7/EP0-mp1 は Takatoku らの方法 (J. Biol. Chem., 272: 7259-7263 (1997)) により、cytomegalovirus プロモーター制御下に

てヒトトロンボポエチンレセプター (c-m p l) 発現を誘導するベクターをヒト白血病細胞株UT7/EPOに導入した安定形質転換細胞株であり、トロンボポエチンに応答して増殖反応を示す。なお、その親株であるUT7/EPO細胞はトロンボポエチンに応答性を示さない。上記2種の細胞は10%牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むIMDM培地 (GIBCO) 中で、CO₂ インキュベーター (5%CO₂、37℃) を用いて継代培養した。

【0445】

(2) MTT法による細胞増殖の測定

上記継代培養細胞をPBSで2回洗浄後、細胞濃度が 6×10^4 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液100 μ lを組織培養用96穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途DMSO中に溶解した合成例56の化合物を10%牛血清を含むIMDM培地にて83倍希釈した後、上記細胞懸濁液に20 μ lずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO₂ インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて4日間培養した。細胞増殖はモスマンらの方法 (J. Immunological Methods, 65:55-63 (1983)) に準じて測定した。すなわち、各穴に10 μ lの5mg/ml MTT試薬 (SIGMA) を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマザン色素を各穴当たり150 μ lのイソプロパノール/0.1M-HCl溶液にて溶解した後、96穴マイクロプレートリーダー (BIO-RAD、M450) を用いて550nmの吸光度を測定した。UT7/EPO-m p l細胞を用いた時の結果を図1に示した。また、トロンボポエチンレセプターが発現していないUT7/EPO細胞を用いた時の結果を図2に示した。

【0446】

図1に示したように、トロンボポエチン応答性細胞株UT7/EPO-m p lの増殖は合成例56の化合物により濃度依存的に促進された。図2に示したように、本化合物は上記細胞の親株であるUT7/EPOの増殖には影響を及ぼさなかった。

【0447】

試験例2 トロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性

本発明化合物である合成例56の化合物のトロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性を、小松らの方法 (Blood, 87:4552-4560 (1996)) に準じて測定した。ヒト白血病細胞株UT7/EPO-m p lをPBSで3回洗浄後、細胞濃度が 9×10^5 個/mlとなるように10%牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むIMDM培地 (GIBCO) に懸濁し、CO₂ インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて18時間培養した。本細胞懸濁液2ml (7×10^6 個/ml) に終濃度30ng/mlのトロンボポエチンあるいは別途DMSO中に溶解した終濃度1 μ g/mlの合成例56の化合物を添加し、37℃にて1~15分加温した後、細胞を1.4mlのTNEバッファー [20mM Tris-HCl (pH7.4), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 1mM Na₃VO₄, 1/400希釈 Protease inhibitor cocktail (SIGMA)] にて溶解した。溶解液を遠心後、上清を各種シグナル伝達に関与する蛋白質に対する抗体 [anti-STAT3 (SANTACRUZ BIOTECHNOLOGY)、anti-STAT5A (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)] 及びプロテインGセファロース (PHARMACIA) を用いて免疫沈降した。引き続き蛋白質をサンプルバッファーにて変性し、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動 (7.5%) にて分離した。これを100V、1時間の条件にてPVDF膜 (ATTO、0.2 μ m) に転写し、アルカリフォスファターゼを標識した抗リン酸化チロシン抗体 (RC20、TRANSDUCTION LABORATORIES) を用いてチロシンリン酸化された蛋白質を検出した。発色には150 μ g/mlのNBT (BIO-RAD) 及び300 μ g/mlのBCIP (BIO-RAD) を用いた。その結果を第7表に示す。

【0448】

第7表

	DMSO	合成例56の化合物	トロンボポエチン
STAT3	—	+	+
STAT5A	—	+	+

【0449】

試験例 3

試験例 1 の方法に従い以下の合成例化合物を試験し、10ng/mlのTPOにおけるヒト白血病細胞株UT7/EP0-mp1の増殖率を100%としたときの化合物の最大細胞増殖率 (Efficacy) 及び個々の化合物の最大細胞増殖の50%の増殖率を与える化合物濃度 (EC₅₀) の結果を第8表に示す。(表中、「-」は、Efficacy検出限界以下のため、算出できないことを表す。)

【0450】

第8表

合成例 No.	Efficacy (%)	EC ₅₀ (ng/ml)
1	74	7.4
2	89	6.3
3	82	15
4	53	15
5	86	3.4
6	64	7.4
7	99	2.2
8	52	31
9	90	5.1
10	78	20
11	83	2.0
12	100	76
13	99	280
14	91	72
15	109	23
16	58	61
17	73	79
18	94	55
19	100	14
20	91	38
21	39	290
22	50	190
23	129	28
24	89	7.2
25	54	200
26	78	2.9
27	75	5.6
28	99	37
29	67	230
30	106	19
31	63	5.2
32	90	37
33	96	1.1
34	99	5.2
35	99	34
36	97	59

37	63	140
38	93	36
39	97	28
40	37	250
41	115	32
42	71	250
43	87	83
44	26	250
45	74	30
46	82	15
47	48	190
48	62	8. 0
49	62	9. 1
50	89	37
51	73	33
52	22	120
53	120	12
54	61	7. 5
55	53	220
56	96	1. 1
57	97	5. 9
58	110	32
59	82	24
60	62	100
61	91	29
62	57	6. 4
63	21	190
64	74	7. 7
65	70	8. 9
66	133	33
67	80	33
68	26	210
69	89	5. 7
70	87	23
71	89	69
72	88	75
73	84	10
74	77	25
75	89	63
76	79	46
77	78	5. 1
78	69	15
79	81	160
80	71	640
81	84	7. 2
82	84	26
83	78	6. 1
84	109	130
86	105	21
87	71	600

88	70	130
89	68	39
90	76	21
91	81	24
92	82	5.5
93	84	4.3
参考合成例1	7	—
参考合成例2	12	—
参考合成例3	7	—
参考合成例4	67	1400

【0451】

試験例4

試験例1の方法に従って、本発明の合成例56の化合物とスミスクライン ビーチャム (SmithklineBeecham Corp) より出願されている特許の国際公開公報W001-34585号に記載の化合物 (参考合成例1~4) を試験した結果を図3に示した。

【0452】

試験例5 トロンボポエチン (TPO) 依存性細胞株の増殖促進活性 (2)

ヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplをPBSで2回洗浄後、細胞濃度が 6×10^4 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液100 μ lを組織培養用96穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途DMSO中に溶解した以下の合成例の化合物を10%牛血清を含むIMDM培地にて83倍希釈した後、上記細胞懸濁液に20 μ lずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO₂ インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて4日間培養した。細胞増殖はWST-8試薬 (岸田化学) を用い、添付の説明書に従って測定した。すなわち、各穴に10 μ lの5mMのWST-8試薬溶液を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマザン色素は96穴マイクロプレートリーダー (日本モレキュラーデバイス、Spectramax190) を用いて450nmの吸光度を測定した。10 ng/mlのTPOにおけるヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplの増殖率を100%としたときの50%増殖率を与える化合物濃度 (EC₅₀T) および化合物の最大細胞増殖率 (Efficacy) の結果を第9表に示す。

【0453】

第9表

合成例 No.	Efficacy (%)	EC ₅₀ T (ng/ml)
94	95	3.3
95	71	52
96	93	3.3
97	94	25
98	96	31
99	110	3.9
100	107	59
101	100	18
102	97	69
103	90	4.8

【0454】

製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分 式(1)で表される化合物

10mg

乳糖	700 mg
コーンスターチ	274 mg
HPC-L	16 mg
	1000 mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。

【0455】

製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	10 mg
乳糖	79 mg
コーンスターチ	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	100 mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する

【0456】

製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	15 mg
乳糖	90 mg
コーンスターチ	42 mg
HPC-L	3 mg
	150 mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0457】

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分 式(1)で表される化合物	10 mg
乳糖	90 mg
微結晶セルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
CMC-Na	15 mg
	150 mg

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

【0458】

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100 mg
--------------	--------

飽和脂肪酸グルセリド 1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0459】

本発明化合物は、トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を示すため、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬、特に、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤や血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することで治療予防できる病態に対する薬剤として用いることができ、医薬品として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0460】

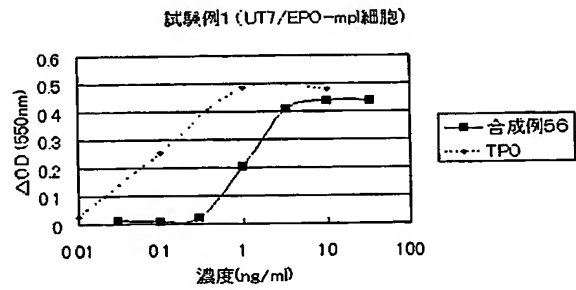
【図1】本発明化合物(合成例56)によるUT7/EPO-mpl細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【図2】本発明化合物(合成例56)によるUT7/EPO細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

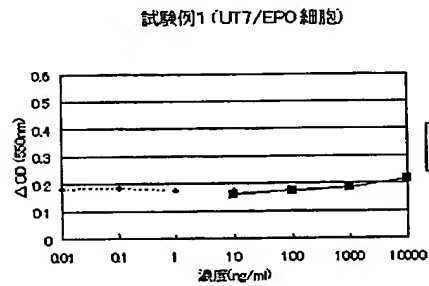
【図3】本発明化合物(合成例56)と先行発明化合物(参考合成例1～4)によるUT7/EPO-mpl細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【書類名】 図面

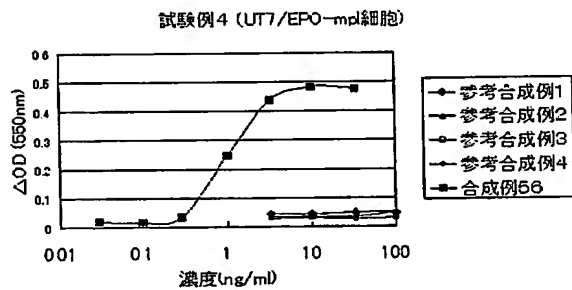
【図 1】



【図 2】



【図 3】



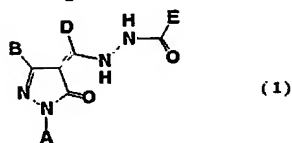
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



【式中、AはC₂₋₁₄アリール基を意味し、Bは、水素、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、Dは、水素、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₂₋₁₄アリール基を意味し、EはC₂₋₁₄アリール基を意味する。】で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【選択図】 なし

特願 2003-285316

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社